

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones metabólicas en la litiasis renal : relación entre
hiperuricosuria y litiasis cálcica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Antonio Berenguer Sanchez

DIRECTOR:

Aurelio Uson Calvo

Madrid, 2015

TP
1984
064

Antonio Berenguer Sánchez



x-53-006386-6

ALTERACIONES METABOLICAS EN LA LITIASIS RENAL:
RELACION ENTRE HIPERURICOSURIA Y LITIASIS CALCICA

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1984



Colección Tesis Doctorales. Nº

64/84

© Antonio Berenguer Sánchez
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1984
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-12025-1984

AUTOR: ANTONIO BERENGUER SANCHEZ

ALTERACIONES METABOLICAS EN LA LITIASIS RE-
NAL: RELACION ENTRE HIPERURICOSURIA Y LITIA-
SIS CALCICA.

DIRECTOR: AURELIO USON CALVO

Catedrático de Urología
Universidad Complutense

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Departamento de Urología
Facultad de Medicina

AÑO 1982



HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID - 3

PROF.DR.D. AURELIO USON CALVO. CATEDRATICO DE UROLOGIA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

C E R T I F I C A : Que el Dr.D. ANTONIO BERENGUER SANCHEZ, Licenciado en
Medicina y Cirugía por la Universidad de Madrid, ha
realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación
correspondiente a su Tesis Doctoral titulado "ALTERACIO
NES METABOLICAS EN LA LITIASIS RENAL: RELACION ENTRE
HIPERURICOSURIA Y LITIASIS CALCICA".

Creemos que el mencionado trabajo, reúne las condicio-
nes necesarias para optar al grado de Doctor.

Para que conste, y a instancias del interesado, firmo
el presente certificado en Madrid, a 16 de Septiembre de
1982.

Fd^a.- Prof. Aurelio Usón Calvo

Mi agradecimiento al Prof. Casimiro Romero Aguirre, Jefe del Departamento de Urología del C.E. Ramón y Cajal, de Madrid, por las facilidades dadas para la obtención del material de estudio procedente de pacientes de su Departamento.

A los Dres. Enrique García Cuerpo y Francisco Lovaco Castellano, del Departamento de Urología del C.E. Ramón y Cajal, por su valiosa colaboración.

A los Dres. Sergio Avila Padilla y María Barahona Nieto, del Laboratorio de Urolitiasis, dependiente del Departamento de Urología del C.E. Ramón y Cajal.

Sin la ayuda de todos ellos, no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

I

INDICE

II

INDICE DE MATERIAS

III

INDICE DE MATERIAS

CAPITULO I

	<u>Pags.</u>
I. Justificación de la tesis	2
II. Revisión histórica	6
III. Epidemiología de la Urolitiasis	14
IV. Factores que favorecen la formación de un cálculo	17
- Teorías de litogénesis.	
- Procesos de cristalización.	19
V. Composición de los cálculos	22
VI. Consideraciones fisiopatológicas	32
A. Alteraciones del ácido oxálico	32
B. Factores reguladores del metabolismo fosfo-calcio	34
C. Hipercalciuria idiopática	37
D. Litiasis inducida por infección	42
E. Litiasis cistínica	44
F. Alteraciones del ácido úrico	46
G. Hiperuricosurias con litiasis cálcicas ..	56
VII. Hipótesis de trabajo	58

IV

CAPITULO II

<u>MATERIAL Y METODOS</u>	<u>Pags.</u>
A. Material	60
B. Métodos	60
I. Sistemática de estudio	60
II. Determinaciones analíticas	
1. Determinación de creatinina	61
2. Determinación de ácido úrico	62
3. Determinación de fósforo	63
4. Determinación de ácido oxálico	63
5. Determinación de calcio y magnesio ..	65
6. Determinación de acidez titulable, amoníaco y bicarbonato	65
III. Análisis del cálculo	
1. Espectrografía de Radiación Infrarroja	
a. Tratamiento de la muestra	66
b. Introducción a la espectrografía infrarroja	68
c. Estudio y clasificación de los diferentes espectros de radiación infrarroja	74
2. Análisis químicos cuantitativos	75

	<u>Pags.</u>
3. Estudio de láminas delgadas del cálculo, mediante microscopio de luz polarizada	76
4. Estudio del cálculo mediante microscopio electrónico de barrido	93
IV. Parte experimental	
1. Introducción	97
2. Justificación del estudio experimental	97
3. Material	99
4. Métodos	
a. Preparación de solución A	99
b. Preparación de solución B	100
c. Preparación de solución con fase sólida	100
d. Métodos de cristalización con "solución standard"	100
e. Estudio de cristalización añadiendo "fase sólida"	101
f. Preparación del filtro	102
g. Estudio del filtro con Microscopio electrónico	102
h. Estudio del filtro con microsonda de energía dispersiva de Rayos X	102

CAPITULO IIIPags.RESULTADOS

I.	Introducción	105
II.	Número de enfermos, sexo y edad	106
III.	Composición de los cálculos	110
IV.	Infección urinaria	114
V.	Alteraciones metabólicas de los pacientes con litiasis oxalocálcicas	116
VI.	Alteraciones metabólicas de los pacientes con litiasis de oxalato cálcico mas fosfato cálcico	120
VII.	Alteraciones metabólicas de los pacientes con litiasis de fosfocarbonato cálcico	124
VIII.	Alteraciones metabólicas de los pacientes con litiasis úrica	128
IX.	Alteraciones metabólicas de los pacientes con litiasis de fosfato amónico-magnésico	132
X.	Alteraciones metabólicas de los pacientes con litiasis de cistina	136
XI.	Hiper calciurias	139
XII.	Hiper oxalurias	143
XIII.	Hiperuricosurias y litiasis cálcicas	144
	a. Hiperuricosurias y litiasis oxalocálcicas ..	146

VII

	<u>Pags.</u>
b. Hiperuricosurias y litiasis de fosfocarb-	
nato cálcico	151
c. Hiperuricosuria y litiasis de oxalato cálcico mas fosfato cálcico	148
XIV. Resultados del estudio experimental	152

CAPITULO IV

DISCUSION

A. Incidencia de los diversos tipos de cálculos en la bibliografia	167
B. Alteraciones metabólicas mas comunes en los enfermos litíásicos	172
1. Litiasis cálcicas	173
2. Litiasis úrica	176
3. Litiasis infectiva	178
4. Litiasis cistínica	178
C. Hiperuricosuria y litiasis cálcica. Estado actual..	179

CAPITULO V

CONCLUSIONES FINALES	188
BIBLIOGRAFIA	193

INDICE DE FIGURAS

INDICE DE FIGURAS

<u>FIGURA</u>	<u>Pags.</u>
<u>FIGURA 1</u>	
Mecanismos de acción de la parathormona	36
<u>FIGURA 2</u>	
Mecanismo de la hipercalciuria absorptiva	38
<u>FIGURA 3</u>	
Hipercalciuria de causa renal	40
<u>FIGURA 4</u>	
Acido úrico en sus formas ceto y enol	47
<u>FIGURA 5</u>	
Metabolismo de las purinas	48
<u>FIGURA 6</u>	
Biosíntesis directa del ácido úrico	50
<u>FIGURA 7</u>	
Comportamiento renal del ácido úrico	52
<u>FIGURA 8</u>	
Curva de disociación del ácido úrico	54
<u>FIGURA 9</u>	
Espectrografías infrarrojas del oxalato cálcico mono y dihidrato	70
<u>FIGURA 10</u>	
Espectrografías infrarrojas del ácido úrico y fosfo carbonato cálcico	71

X

<u>FIGURA</u>	<u>Pags.</u>
<u>FIGURA 11</u>	
Espactrografías Infrarroja del fosfato amónico- magnésico y carbonato cálcico	72
<u>FIGURA 12</u>	
Espectrografia infrarroja de la cistina	73
<u>FIGURA 13</u>	
Enfermos litíásicos estudiados	107
<u>FIGURA 14</u>	
Relación del sexo con el tipo de litiasis	108
<u>FIGURA 15</u>	
Distribución de los enfermos litíásicos según la edad	109
<u>FIGURA 16</u>	
Incidencia según la edad de la litiasis oxalocál- cica	117
<u>FIGURA 17</u>	
.Incidencia según la edad de la litiasis oxalocál- cica mas fosfato cálcico	121
<u>FIGURA 18</u>	
Incidencia según la edad de la litiasis de fosfo- carbonato cálcico	125
<u>FIGURA 19</u>	
Incidencia según la edad de la litiasis única ...	129

<u>FIGURA 20</u>	<u>Pags.</u>
Incidencia según la edad de la litiasis de fosfa- to amónico-magnésico	133
<u>FIGURA 21</u>	
Relación entre hiperuricosuria y tipo de litiasis .	145
<u>FIGURA 22</u>	
Frecuencia de la litiasis cálcica según la edad y la alteración metabólica	184
<u>FIGURA 23</u>	
Recurrencia de los cálculos	185

INDICE DE TABLAS

XIII

	<u>Pags.</u>
<u>INDICE DE TABLAS</u>	
<u>TABLA I</u>	
Zonas de saturación urinaria	18
<u>TABLA II</u>	
Composición de los cálculos	111
<u>TABLA III</u>	
Hallazgos metabólicos en la litiasis oxalocálcica ...	118
<u>TABLA IV</u>	
Hallazgos metabólicos en la litiasis de oxalato cálcico mas fosfato cálcico	122
<u>TABLA V</u>	
Hallazgos metabólicos en la litiasis de fosfocarbonato cálcico	126
<u>TABLA VI</u>	
Hallazgos metabólicos en la litiasis úrica	130
<u>TABLA VII</u>	
Hallazgos metabólicos en la litiasis de fosfato amó- nico-magnésico	134
<u>TABLA VIII</u>	
Hipercalciuria y tipo de cálculo	140
<u>TABLA IX</u>	
Hiperoxaluria y tipo de cálculo	142

	<u>Pags.</u>
<u>TABLA X</u>	
Parametros de metastabilidad en la litiasis oxalo- cálcica	147
<u>TABLA XI</u>	
Parametros de metastabilidad en la litiasis de oxalato cálcico mas fosfato cálcico	149
<u>TABLA XII</u>	
Parametros de metastabilidad en la litiasis de fos- focarbonato cálcico	150
<u>TABLA XIII</u>	
Incidencia de los diversos tipos de cálculos	168
<u>TABLA XIV</u>	
Alteraciones metabólicas en las litiasis cálcicas ..	174

INDICE DE FOTOGRAFIAS

<u>INDICE DE FOTOGRAFIAS</u>	<u>Pags.</u>
<u>FOTOGRAFIA 1</u>	
Cálculos en restos de una momia egipcia.	7
<u>FOTOGRAFIA 2</u>	
Portada del libro de Hipócrates.	8
<u>FOTOGRAFIA 3</u>	
Libro de Francisco Díaz "Enfermedades del riñón, vejiga y carnosidades de la verga".	9
<u>FOTOGRAFIA 4</u>	
Libro de Francisco Díaz. Enfermedades de los riñones.	10
<u>FOTOGRAFIA 5</u>	
Cálculo de oxalato cálcico monohidrato.	23
<u>FOTOGRAFIA 6</u>	
Cálculo de oxalato cálcico monohidrato "Jack stone".	24
<u>FOTOGRAFIA 7</u>	
Radiografía de cálculos de oxalato cálcico monohidrato.	25
<u>FOTOGRAFIA 8</u>	
Cálculo de oxalato cálcico dihidrato.	26
<u>FOTOGRAFIA 9</u>	
.Cálculo de carbonato de apatita.	27
<u>FOTOGRAFIA 10</u>	
Cálculo de fosfato amónico-magnésico	28
<u>FOTOGRAFIA 11</u>	
Cálculo de ácido úrico	29

XVII

	<u>Pags.</u>
<u>FOTOGRAFIA 12</u>	
Cálculo de cistina.	30
<u>FOTOGRAFIA 13</u>	
Macro-microfotografía de un cálculo de oxalato cálcico monohidrato (40x).	78
<u>FOTOGRAFIA 14</u>	
El mismo campo óptico que en la Fotografía 13, pero observado con los nicoles cruzados (40x).	79
<u>FOTOGRAFIA 15</u>	
Macro-microfotografía de un cálculo de oxalato cálcico monohidrato (75x).	80
<u>FOTOGRAFIA 16</u>	
El mismo campo óptico que en la Fotografía 15, pero con los nicoles cruzados (75x).	81
<u>FOTOGRAFIA 17</u>	
Macro-microfotografía de un cálculo de oxalato cálcico monohidrato (40x).	82
<u>FOTOGRAFIA 18</u>	
Cálculos de oxalato cálcico monohidrato. Forma de microcristales (75x).	83
<u>FOTOGRAFIA 19</u>	
Macro-microfotografía de un cálculo de oxalato cálcico dihidrato. Nicoles sin cruzar (40x).	84

XVIII

	<u>Pags.</u>
<u>FOTOGRAFIA 20</u>	
Cálculo de oxalato cálcico dihidrato. Nícoles cruzados.	85
<u>FOTOGRAFIA 21</u>	
Macro-microfotografía de carbonato de apatita, en forma de microesférulas, correspondientes a lechada de cal.	86
<u>FOTOGRAFIA 22</u>	
Microesferulas de lechada de cal. Nícoles cruzados.	87
<u>FOTOGRAFIA 23</u>	
Macro-microfotografía correspondiente a un cálculo de ácido úrico. Nícoles cruzados (40x).	88
<u>FOTOGRAFIA 24.</u>	
Macro-microfotografía de un cálculo cuyo núcleo está formado por ácido úrico y la corteza por oxalato cálcico (40x).	89
<u>FOTOGRAFIA 25</u>	
Macro-microfotografía de un cálculo de fosfato amónico-magnésico (40x).	90
<u>FOTOGRAFIA 26</u>	
Macro-microfotografía de un cálculo de fosfato amónico-magnésico.	91
<u>FOTOGRAFIA 27</u>	
Cálculo de fosfato amónico-magnésico (40x).	92

XIX

	<u>Pags.</u>
<u>FOTOGRAFIA 28</u>	
Aspecto al microscopio electrónico de un cálculo de carbonato de apatita con cristales de oxalato cálcico.	94
<u>FOTOGRAFIA 29</u>	
Fotografía al M.E. de cristales correspondientes a un cálculo de oxalato cálcico dihidrato.	95
<u>FOTOGRAFIA 30</u>	
Microesférulas de carbonato de apatita.	96
<u>FOTOGRAFIA 31</u>	
Estudio de aminoácidos en orina de un cistinúrico.	137
<u>FOTOGRAFIA 32</u>	
Estudio de aminoácidos en orina.	137
<u>FOTOGRAFIA 33</u>	
Estudio de aminoácidos en orina.	138
<u>FOTOGRAFIA 34</u>	
Estudio de aminoácidos en orina.	138
<u>FOTOGRAFIA 35</u>	
Oxalato cálcico sintético. Primer modelo.	153
<u>FOTOGRAFIA 36</u>	
Oxalato cálcico sintético. Segundo modelo.	153
<u>FOTOGRAFIA 37</u>	
Cristales de oxalato cálcico sintético. Tercer modelo.	154

XX

	<u>Pags.</u>
<u>FOTOGRAFIA 38</u>	
Cristales de oxalato cálcico sintético. Tercer modelo.	154
<u>FOTOGRAFIA 39</u>	
Oxalato cálcico sintético. Formación en "rosetón".	155
<u>FOTOGRAFIA 40</u>	
Oxalato cálcico sintético. Formación en "rosetón".	155
<u>FOTOGRAFIA 41</u>	
Espectrografía de cristales de oxalato cálcico sintético y de cálculo de oxalato de calcio humano.	158
<u>FOTOGRAFIA 42.</u>	
Espectro de cristales de oxalato cálcico sintético.	159
<u>FOTOGRAFIA 43</u>	
Espectroscopia del cloruro potásico.	160
<u>FOTOGRAFIA 44</u>	
Espectroscopia del cloruro potásico.	161

CAPITULO PRIMERO

INTRODUCCION

I.- JUSTIFICACION DE LA TESIS

La litiasis renal es, en la actualidad, la causa más frecuente de consulta en las clínicas urológicas, a pesar de ser una de las enfermedades más antiguas que aquejan a la humanidad.

Las características de la litiasis, se han modificado considerablemente en el mundo occidental durante el curso del último siglo, ya que hasta 1900, los cálculos más frecuentes eran los vesicales y en adolescentes, compuestos de urato amónico o de oxalato de calcio, pero, a partir de esas fechas, en los países industrializados, este tipo de litiasis prácticamente ha desaparecido y en el momento actual se ve únicamente en enfermos de edad avanzada con obstrucciones vésico-uretrales, que desarrollan litiasis de fosfato amónico magnésico secundarias al éstasis y a la infección urinaria. Así pues, los cálculos renales alcanzan en la actualidad el 90% de todas las litiasis.

¿Cómo se forman los cálculos?

Existen dos grupos de teorías: las que defienden la aparición del núcleo litógeno en el parénquima renal, bien en las células de la papila o en el sistema linfático y las que se apoyan en que los cálculos se formarían completamente en la luz del aparato urinario, siguiendo cuatro etapas: fase de nucleación, fase de crecimiento, retención de estas partículas en un punto estrecho de la vía urinaria y crecimiento de éstas hasta formar un cálculo.

La última teoría o extracelular, incluye cuatro posibilidades patogénicas: teoría de la matriz calcúlosa, déficit en los inhibidores de la cristalización, hiperexcreción y la que considera la primera y tercera posibilidades conjuntamente.

El nivel de saturación real de la orina es importante y determina la posi

bilidad de aparecer cristales y posteriormente facilitar su agregación, ya que existe para cada sal una zona llamada de saturación "metastable", situada entre el producto de solubilidad y el de formación, por encima del cual la sal precipita espontáneamente.

La necesidad de investigar sobre la etiología y patogenia de la litiasis renal viene condicionada por dos motivos fundamentales: la frecuencia de los cálculos en la población y la morbilidad del enfermo calculoso.

Aunque no es fácil calcular la incidencia de la litiasis renal en la población general, podemos estimar que la tasa de hospitalizaciones por este proceso, es del 2 al 3% en la mayor parte de los países industrializados, aunque con grandes variaciones locales, debido a factores geográficos, étnicos, estacionales, dietéticos, etc.

La morbilidad de estos enfermos es acentuada, pudiendo decir que un 1 por mil de la población general, debe ser hospitalizada por ello anualmente, contribuyendo en gran manera a aumentar el gasto público, considerando, además, los estudios radiográficos, exploraciones instrumentales y procedimientos quirúrgicos que son necesarios practicar.

La primera observación de que los cálculos de origen renal, podían asociarse con desordenes del metabolismo del ácido úrico, fue reseñada en 1968, al comprobarse la alta frecuencia de litiasis oxalocálcica en enfermos gotosos, hecho posteriormente comprobado por otros autores. En alguna ocasión, se ha atribuido al ácido úrico la disminución de los inhibidores de la cristalización.

El conocimiento básico de la litiasis, proviene de la preocupación de nuestros propios enfermos y surge en nuestros quirófanos, como inseparable de la labor quirúrgica.

En la actualidad, el urólogo no puede comportarse ante la litiasis como sus antepasados, los viejos litotomistas, que recorrían Europa extrayendo piedras vesicales y admirándose de aquel misterioso mal, acerca de cuya etiología especulaban citas galénicas.

El buen conocimiento técnico de la cirugía de la litiasis renal, con sus nuevas vías de abordaje o incisiones operatorias, las discusiones sobre si los grandes cálculos deben ser extraídos por pielotomía, es decir, una incisión sobre la pelvis renal, o por nefrotomías múltiples, el empleo ocasional de métodos de hipotermia renal, para disminuir el periodo de anoxia en la isquemia, la vigilancia radiológica intraoperatoria o la extracción endoscópica de cálculos ureterales, amén de otras muchas cuestiones directamente quirúrgicas, constituyen una ocupación diaria de los urólogos, es decir, toda la problemática quirúrgica alrededor de la litiasis.

El problema reside en que el primer cálculo suele aparecer de forma imprevista y nuestra tarea, hoy en día, es truncar la carrera de formación de nuevas piedras, es decir, que no sea el primer eslabón de una serie ininterrumpida de sufrimientos.

Por complejo que sea, corresponde al urólogo el hábil manejo del bisturí y la observación clínica del paciente, así como el profundizar individualmente con los estudios clínicos, radiográficos y analíticos en la etiología del proceso litiásico.

Si no actuamos así frente a la calculosis, nuestro comportamiento sólo será como litotomistas, actividad nada despreciable, pero insuficiente.

Para llevar a término nuestro propósito de estudio de las alteraciones metabólicas en la litiasis renal, que hemos planteado como motivo de esta tesis, hemos realizado una revisión histórica, actualizando el problema en cuanto a

las teorías litógenas, así como las alteraciones metabólicas más frecuentes, exceptuando las acidosis tubulares renales. Posteriormente, exponemos las causas de litiasis más frecuentes encontradas en los 214 enfermos estudiados, para tener una idea global del problema y, por último, hacemos hincapié en el frecuente aumento del ácido úrico urinario en estos enfermos.

Como aportación experimental a la revisión clínica, hemos conseguido un proceso de nucleación heterogénea "in vitro", que, de alguna forma, muestra el papel facilitador litógeno del ácido úrico.

II.- REVISION HISTORICA

Una de las enfermedades más antiguas que conocemos es, sin duda, la litiasis urinaria, cuya primera evidencia se remonta a 7000 años atrás, al haberse encontrado cálculos en los restos de momias egipcias (fotografía 1).

A pesar de la amplia extensión de esta enfermedad, su distribución no es homogénea ni en lo que a razas se refiere, ni en cuanto a zonas geográficas y así, por ejemplo, en Estados Unidos, hay diversas observaciones, fundamentalmente de VOGEL (152) que recogen la existencia de litiasis entre los emigrantes europeos y su casi desconocimiento entre los indios aborígenes (7).

A este respecto, destacan las investigaciones de BECK (7) publicadas en 1966, sobre el hallazgo en los restos de dos indios, correspondientes a unos 1500 años a.C. de cálculos de carbonato de Apatita, composición que presupone, en principio, una etiología sistémica para la litiasis.

A HIPOCRATES (fotografía 2) debemos la referencia inicial al tratamiento de los cálculos vesicales por litotomistas y pasarán siglos antes de que esta patología, tan frecuente, que afectó a personajes tan famosos como CROMWELL, el Papa INOCENCIO VI y NAPOLEON III, despierte otro interés que no sea el de la terapéutica quirúrgica.

Durante el siglo XVI, un español, FRANCISCO DIAZ, cirujano de Felipe II, publica un libro (fotografías 3 y 4) llamado "Enfermedades de los riñones, vejiga y carnosidades de la verga", en el que aporta sus ideas sobre la génesis de los cálculos renales, que pueden considerarse como básicas hasta tres siglos después. Francisco Díaz decía: "la piedra se engendra de dos maneras en el cuerpo humano, la una de las arenas, siendo ellas causa material, la otra el humor grueso, crudo, viscoso y gelatinoso". Esta descripción es muy expresiva y repre



FOTOGRAFIA 1. Cálculos en restos de una momia egipcia (Cortesía Prof. A. Usón).

ΤΟΥ ΜΕΓΑΛΟΥ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ
 ΠΑΝΤΩΝ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ
 ΚΟΡΥΦΑΙΟΥ ΤΑ ΕΥΡΙΣΚΟΜΕΝΑ.
 MAGNI
HIPPOCRATIS
 MEDICORVM OMNIVM
 FACILE PRINCIPIS, OPERA
 OMNIA QVÆ EXTANT:

In VIII. SECTIONES ex Ercolani mente distributa.

NUNC DENVO LATINA INTERPRETATIONE
 Et Annotationibus illustrata.

ANVTIO FOESIO MEDICOMATRICO MEDICO AVTHORE.

Adiecta sunt ad VI. Editionem Fœsij Schellæ Oratio de Libris
 ab eisdem, et sua Latinitate donata.

HIS PRÆTEREA ACCESSERUNT VARIÆ IN OMNES HIPPOCR. LIBR. LECTIONES
 Græcæ, et recentissimæ editiones, et exemplares formæ diligenter collectæ, idcirco quod et peritiam Fredericus Collet,
 peritis vixit hactenus Galeni Commentariis, et nunc eorum ipsius vixit etiam paginis ac hactenus formæ cum libris
 applicatæ: et nunc eorum quodammodo docti, vixit in aliquos Hippocr. libros Observationes.

HIC NOTISSIMÆ OMNIUMQUE EMENDATISSIMÆ EDITIONI ACCESSERUNT
 Hippocratis libri de Medicamentis purgantibus cum Commentariis Iacobi Hucij et de Struthionibus, Item Rationes
 et Differentiæ Humiditatis cum Galeni Observationibus Hippocratis applicationibus: et de quibus quædam Indici
 eorum qui in Hippocrate scripti sunt, et cum quibus alia vixit illi, et cum
 et supra pariter in Hippocrate ad Libros.

Cum INDICE QUADRVPLICI longo amplissimo & utilissimo.



GENÈVE.

Typis & Sumptibus Samuelis Chouët.

**CIRURGIA
UNIVERSAL
AORA NVEVAMENTE AÑADIDA
CON TODAS LAS DIFICULTADES,
Y QUESTIONES PERTENECIENTES A LAS**

MATERIAS DE QUE SE TRATA.

ITEN OTROS QVATRO TRATADOS;

El primero es: La forma de proporciones contra ciertos auños de Cirugia. El segundo, de la
diferencia de la fuerza de heridas y auños. El tercero, de los Aphonismos de
la voz, y de la naturaleza y calidades
de los medicamentos simples.

**AVTOR, EL LICENCIADO IVAN FRAGOSO; MEDICO,
y Cirujano del Rey nuestro Señor, y de sus Altezas.**

NVEVAMENTE ENMENDADA EN ESTA OCTAVA IMPRESSION.

**ITEN VN TRATADO DE TODAS LAS ENFERMEDADES
de los riñones, vejiga, y carnosidades de la verga,
y orina, y de su cura;**

DIVIDIDO EN TRES LIBROS, POR FRANCISCO DIAZ, DOCTOR EN
Medicina, y Maestro en Filosofía por la infigne Vniuersidad de Alcalá de
Henares, y Cirujano del Rey nuestro Señor.

Necesariamente ilustrado con figuras, y con las tablas correspondientes.

**AÑADESE A ESTE LIBRO AORA NVEVAMENTE LA
Practica de Curacion de Fuentes, y sus utilidades, y modo de
hazerlas, y conseruarlas, con muchas aduertencias
muy importantes à la materia.**

Por el Licenciado Matias de Lera Gil de Muro, natural de la Ciudad
de Arnedo, Cirujano de su Magestad, y de los Reales Conuentos de
las Descalças, y Encarnacion, y del Real Consejo de Guerra, y del
Reyno en Cortes, Examinador de Cirujanos en el
Real Protomedicato.

DEDICADO

**AL DOCTOR IVAN DE CHAVARRI, MEDICO DE
Camara de su Magestad, y de su Protomedicato
destos Reynos.**

Año



1666.

CON LICENCIA: En Madrid, Por los herederos de Pablo de Val.

DE ENFERMEDADES DE RIÑONES.

porque me parece cosa, q̄ a este lugar cō-
pitar en que animales, y en que mē-
bro de nuestro cuerpo se hallan arenas, y
piedras, lo trataré primero, para que pro-
cedamos con mas luz en este negocio.

*CAP. II. De qual forma se en que anima-
les se en que miembros de nuestros cuer-
pos se hallan pedras, y arenas.*

A Nesi q̄ vengamos a tratar de la pie-
dra, y de las enfermedades de los ri-
ñones, me parece razonable, y justa cosa,
y muy necesaria, y muy toca de curiosidad
haber, y entēder en que animales, y en que
miembros del cuerpo suelen engendrarse
piedras, y arenas; y a mi parecer no vá loe-
ra de proposito para nuestra intenció dar
a lo dicho claridad, para q̄ con mayor re-
cato podamos proceder con la cura, y con-
har dar el remedio que conviene, y así lo
tratarémos de grandisimos Autores, q̄ en
esto metieron la mano: la experiencia nos
ha mostrado, no solo hallarse en hombres,
pero tambien en brutos, y animales irra-
cionales, y en diferentes miembros, y en-
tiendo, que los curiosos han de estarse en
mucho este trabajo; porque de proposito,
ningun Autor antiguo, ni moderno lo ha
tratado tan a la larga, entrado particu-
lar, por que aunque Hippocrates, Galieno,
Pulido, Aetio, y Avicenna, y otros muchos,
y grandes Autores han tratado, y mostrado
esto, ha sido en capitulos particulares, y
confusamente, y no reduzio a una obra,
ni lo han puesto en un lugar, sino en parti-
culares: pero yo tengo por cierto, q̄ a mi to-
do se me duele esto, por que conq̄uido en
este libro, para que puedan todos, y así Me-
dicos, como enfermos, aprehenderse. Esto
presupuesto, será bien declararnos en que
animales racionales, y irracionales se ha-
llan pedras; y así digo, que es a todos na-
toto, q̄ en carneros, ovejū, cabras, y bue-
yas, y en asnos, como se ha visto mu-
chas veces más lo carneros hallar en las
asaduras, y linanos, y otros miembros
piedras; y esto es a todos manifestio, que
acontece ver lo más lo carneros, y otros
animales que hemos conq̄uido, y porque es
tan claro, y manifestio, no se que pitar
porque sea cosa sup̄flua. Y cierto que
en un pajar, y en una gallina, abien lo la melleja, se halla en ella una
piedra, del tamaño de un dardo, y rebolue-
da en poco tiempo al cuajo, le es milina
que se halla en ella, que cierto me parece
cosa rara, y maravillosa, y por lo que si
pueda la vista, no lo poderé decir, y por lo
que la vista nunca oída ni quiza vista. Dice
tambien Jorge Agricola, Autor grande,
en las cottañas del cap̄o de jaso, se halla una

piedra, que se llama Aletoisio, lo qual con-
firma Plinio, el qual tambien trata lo de
las visiones de Mito Crecente, se halla o-
tra, que se llama Estelono Borax, que esta
se halla en la cabeza de los viejos, cosa
maravillosa, y de gran admiración, lo qual
confirma Anaxo Mago, Medico Egipcio
de nuestro tiempo, diciendo, que es una
hallada una, y q̄ tiene virtud contra pon-
gosa. Aetio, Autor Griego autentico, re-
fere, que en el vientre, corazón, y tripas
del osuero, se halla piedra, y la pone por
remedio para muchas enfermedades, y así
bien es sentencia de Avicenna, que se haze
piebra en el vientre del osuero monacho,
qual confirma Paulo Gineta, y otros mu-
chos Autores lo confirman, así antiguos,
como modernos. Tambien dicen, que se
halla en el vientre del gallo: es tambien a
todos notorio, que en el Aguila se halla
una piedra, la qual vulgarmente se llama
la piedra del Aguila: y dicen grandes Au-
tores, ser remedio para los partos difícil-
tos. Autores, y grandes de ellos. Tambien
ay muchos Autores, y entre ellos es Pli-
nio, en su Historia natural, y dice en el mis-
mo lugar, y añade que en la vejiga del lo-
bo se engendra una piedra, llamada Sili-
tes, que es remedio para la piedra de ve-
xiga: cosa sabida es, y notoria, que en el
buche de un animal, que se llama Comi-
cabra el qual se halla en la India Orien-
tal del Sereno, y mo Rey de Portugal, y de
poco aq̄ se ha hallado en las Indias del
Christianismo, y polo en Filipo Segū-
do, Rey de España, nuestro Señor, a quien
nuestro Señor prospera, guarde, y en su
santo sereno confiere, pero de mucho
a q̄ se halla en Leuante; y esta piedra se
llama bezar, piedra de tan gran virtud
contra veneno, que de su excelencia,
solas las que son contra el veneno, se
llaman vezarticas, que tienen virtud
contra las cosas venenosas: y de esto son
testigos grandisimos Autores, como Pli-
nio, Aetio, Avicenna, y Alejandro de
Alexandria, y Rufio, y todos estos Au-
tores grandisimos, se confirman en su
oír, que es en el buche, y que toma
dicho ha; y así, en asnos, y en las tie-
ras, y en la vejiga para dhar que
quier género de veneno, y que destruye
el dicho veneno, que no corra al cora-
zón, y que de haze, y destruye la ma-
la cilla, que es curio, o aliento del
dicho veneno, y por esta causa, y razō,
las que tienen, que son contra el veno-
no, toman el nombre de la piedra, y se
fueron, y fueron. Mas a la lara ef-
drine el Dios, y en mis otros Doc-
tor Motin, y Medico de Sevilla, en el

*De la pie-
dra, que se
halló en la
cabeza de
los viejos.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
osero.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
gallo.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
osero.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
gallo.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
osero.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
gallo.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
osero.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
gallo.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
osero.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
gallo.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
osero.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
gallo.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
osero.*

*De la pie-
dra, que se
halló en el
vientre del
gallo.*

senta el concepto extendido hasta hace poco, de cristales o arenas tratados - por una argamasa orgánica.

Durante los siglos XVII y XVIII, aparecen muchos litotomistas como COLOT, FRERE JACQUES, RAU, FRERE COME y otros, que fueron mejorando los métodos para la extracción de cálculos vesicales (96).

Ya en el siglo XIX, destaca DUPUYTREN (33) que desarrolló un nuevo instrumento para las intervenciones de cistolitotomías (citado por DRACH, 1974) (33). Asimismo, CIVIALE y BIGUELOW, separados por medio siglo, diseñan nuevos aparatos y utilizan técnicas de litotomía y litotricia vesical, que han estado en vigor hasta hace poco tiempo (citado por THORWALD) (143).

Sir HENRY THOMPSON, fue famoso en el siglo XIX por su interés por la terapéutica médica de los cálculos vesicales, sobre todo, utilizando medios dietéticos (143). HOWSHIP, recomendaba a sus enfermos litiásicos, la administración de productos alcalino o ácidos para detener la formación de los cálculos (citado por WESSON) (154). SCHEELE, en 1776 (154), descubrió en algunas piedras litásicas una sustancia, que, con ácido nítrico, daba un color púrpura y que fue indentificada posteriormente como ácido úrico. WOLLANSTON (139) en 1810, reconoció los cálculos de cistina a partir de estudios sobre litiasis vesicales; y la xantina fue identificada en esta época por MARCET (139).

La hipercalciuria es definida como factor contribuyente en la litiasis por FLOCKS (45) en 1939 y la forma secundaria a hiperparatiroidismo es separada de la idiopática a partir de los trabajos de ALBRIGHT y REIFENSTEIN, en 1948 (1).

Asimismo, a principios del siglo XIX, se definió el papel de las orinas infectadas en la formación de los cálculos. MARCET, en 1817 (139) fue el primero que asoció la existencia de litiasis renal y putrefacción de la orina, -

producida por formación de amoníaco.

BROWN, en 1901 (16), establece que las bacterias que desdoblan la urea se asocian con cálculos de "Struvita". Este mineral (fosfato amónico-magnésico), debe su nombre a ULEX (20), un geólogo sueco que lo denominó así en honor a H.C.G. von STRUVE (29), diplomático ruso y naturalista, que había publicado un libro sobre minerales en 1807, titulado "Memorias de Minerales".

En 1925, HAGER y MAGRATH (53) sugieren que hay bacterias con capacidad de desdoblar la urea por medio de un enzima llamado "ureasa". Este enzima fue sintetizado por SUMNER (134) en 1926, quien recibió por su descubrimiento el Premio Nobel en 1946.

Las investigaciones sobre como se forman los cálculos renales se deben a RANDALL (115). Este autor presentó en 1937 a la Sociedad Internacional de Urología, en Nueva York, una ponencia titulada "Etiología de los cálculos renales primitivos", dando mucha importancia al crecimiento lento y paulatino del cálculo. RANDALL aceptaba una lesión previa inicial en la papila renal que llamaba "lesión precalculosa" y que había encontrado en sus estudios de 1154 riñones de litiasicos, extraídos en la sala de autopsias. Distinguió en sus trabajos dos lesiones precalculosas: Tipo I, "la placa cálcica" presente en el 90% de las alteraciones papilares y Tipo II, "la calcificación intratubular" presente en el 10% restante.

La lesión Tipo I (placa de Randall), está situada en el tejido intersticial de la papila renal y la lesión Tipo II sería un depósito intratubular.

Las observaciones de Randall, fueron corroboradas por varios autores, como ROSENOW (123) de la Clínica Mayo, en 1940, realizando un estudio sobre 239 necropsias.

En 1954 CARR (18), expone su teoría de que los núcleos de los cálculos

son de origen linfático y que su formación es debida al fracaso del drenaje, fundamentalmente por dos causas:

- Sobrecarga del número de microlitos.
- Afectación del mecanismo de drenaje, debido a procesos inflamatorios previos.

CARR defiende que estos microlitos, alojados en el sistema linfático, pueden ser llevados hasta la papila, donde se formarían las placas descritas por RANDALL (115).

Es de resaltar, en el presente siglo, la aportación española al tratamiento médico de la litiasis, realizada por L. CIFUENTES DELATTE (19) (20), que en 1960, en la Revista Clínica Española, comunicó como primicia mundial, la disolución de cálculos renales de ácido úrico, por medio de alcalinos. Este hecho fue posteriormente corroborado por De VRIES (32) en Israel. Desde 1960, y motivado por estos hallazgos, la indicación operatoria de extracción de los cálculos puros de ácido úrico es muy discutible y en vez de ser una norma como era antes, es, hoy día, una excepción.

III.- EPIDEMIOLOGIA DE LA UROLITIASIS

La enfermedad litiásica es un fenómeno universal que afecta a las gentes de cualquier lugar, aunque no siempre con la misma intensidad ni del mismo modo, dependiendo de múltiples factores.

El estudio de esta distribución diferencial de la litiasis en relación con la estructura social y los diferentes modo de vida, proporciona, a menudo, la clave acerca de la naturaleza y causas del proceso.

En ocasiones, se han registrado auténticas "epidemias de cálculos" (54) y en el momento actual su incidencia en países como Siria (54), Egipto (81), Turquía (37), India (86), Tailandia (54) (110) y Corea (54) es tan alarmante que, estas zonas geográficas, han merecido el nombre de "cinturón de piedra, coincidiendo en todas ellas con déficits vitamínicos importantes.

La litiasis renal, ha venido aumentando en frecuencia desde principios de siglo, interrumpiéndose únicamente este incremento durante las dos grandes guerras mundiales y la depresión económica de los años treinta, lo que parece indicar un paralelismo entre el nivel de vida y la frecuencia de los cálculos renoureterales.

En los últimos 100 años, ha habido un cambio, en los países occidentales, en cuanto a la localización topográfica de los cálculos en el sistema excretor urinario, pasando de un predominio de la litiasis vesical, a un predominio actual de la renal. Sin embargo, en los países orientales, menos desarrollados, técnica e industrialmente (4), persiste la preponderancia de los cálculos de vejiga.

La incidencia de la litiasis urinaria en la población, no es fácil de conocer con exactitud.

Basándonos en estudio de autopsias, se descubre la presencia de cálculos en un 1'12 a un 5'4% de la población (112) (123).

Asimismo, el 1% de los enfermos quirúrgicos ingresados en el London Hospital (78) entre 1905 y 1935, fueron litiásicos urinarios.

En Dinamarca (77) en 1962, realizaron una encuesta entre médicos, descubriendo que habían padecido urolitiasis el 12% de los varones y el 7% de las mujeres.

Refiriéndonos a la hospitalización anual por 10.000 habitantes, en Estados Unidos (12) 9'5 de ellos requieren ingreso por litiasis urinaria, en Suecia 1'9, en Finlandia 3 y 3'5 entre el personal de la Royal Navy (77) (10)

Es de resaltar por otro lado, que la enfermedad litiásica recidiva con bastante frecuencia, para algunos autops del 60 al 80% de las ocasiones, cifra que, en nuestro medio, parece estar por encima de la realidad (135).

Es evidente que no todas las razas padecen esta enfermedad con la misma intensidad, siendo muy rara en la negra, debido, tal vez, a una menor eliminación de calcio y "uromucoide" en este grupo racial (152) o a factores externos, tales como el clima o la dieta alimenticia (4) (17).

Así pues, el tipo de ingesta es un factor muy importante en la génesis de la litiasis. En los países europeos con un alto nivel de desarrollo, donde el consumo de proteínas animales es superior a los 30 grms. al día, prácticamente no existe la litiasis vesical; en los países medianamente desarrollados está desapareciendo y en los subdesarrollados es la forma más habitual de litiasis, debido a la menor ingestión de proteínas y mayor toma de hidratos de carbono.

La temperatura (17) también influye en la formación del cálculo, observándose que en los climas cálidos, hay una mayor incidencia de litiasis, ya

que la orina está más concentrada, consecutivamente a unas pérdidas hídricas aumentadas.

Con respecto al sexo, (17) se ha comprobado mayor incidencia en el hombre que en la mujer, con una proporción que varía del 8/1 en el London Hospital, al 3'8/1, según HIGGINS (61). Podemos considerar que, en términos generales, la relación hombre-mujer, es de 2 a 1. Existe una clara diferencia en la distribución de los diferentes tipos de cálculos en los dos sexos, de tal manera, que la litiasis úrica y oxalocálcica, es más frecuente en el hombre, mientras que las apatitas y la de fosfato amónico magnésico es más importante en la mujer, debido, sin duda, a la mayor incidencia de infecciones urinarias en el sexo femenino (117).

La litiasis vesical parece reservada a los niños, a los viejos y a los enfermos parapléjicos, en los que los cálculos vesicales son más frecuentes que los renales.

En resumen, se puede decir que del 1 al 2% de todos los europeos, americanos y asiáticos, son portadores de una litiasis, cifra que, sin embargo, queda por debajo de la realidad, ya que un gran número de enfermos con litiasis urinaria sólo padecen un episodio cólico a lo largo de su vida y no consultan en medios hospitalarios, por lo cual no son reflejados en las estadísticas.

IV.- FACTORES QUE FAVORECEN LA FORMACION DE UN CALCULO

Se han propuesto numerosas teorías para explicar cómo se forman los cálculos en la vía urinaria, pero ninguna es, en la actualidad, capaz de definir la causa precisa de su aparición. Se han desarrollado dos hipótesis principales:

1.- INTRACELULAR: se basa en la presencia del núcleo litógeno en el parénquima renal, bien en la papila (RANDALL) (115) o en el sistema linfático (CARR) (18). Este núcleo, pasaría después a la pelvis renal, donde sería el punto de partida para la formación de un cálculo.

2.- EXTRACELULAR: según la cual las concreciones calculosas se desarrollarían por entero en la luz del aparato urinario, siguiendo cuatro etapas:

- a) Fase de nucleación, con formación de cristales.
- b) Fase de crecimiento de los cristales.
- c) Retención de una de estas formaciones en la vía urinaria.
- d) Fase de crecimiento de esta partícula hasta formar un cálculo.

Dentro de la teoría extracelular, se incluyen cuatro posibilidades patogénicas:

1.- Los cálculos se formarían por un fenómeno de cristalización de la "matriz", la cual está constituida por una combinación de mucopolisacáridos y mucoproteínas, que favorecen la nucleación de los cristales y su crecimiento en orinas supersaturadas. Esta mucoproteína formaría parte de la matriz orgánica del cálculo (13) (14) (40) (72).

Esta hipótesis fue anunciada por BOYCE en 1954 (13) (14) (15), quien afirmaba que "ninguna concreción está jamás formada por una masa sedimentaria de cristales". A pesar de ello VERMEULEN y MEYER han conseguido la formación de con

TABLA I
ZONAS DE SATURACION URINARIARIA

ZONA INESTABLE	<ul style="list-style-type: none"> 1.- Nucleación homogénea 2.- Crecimiento rápido 3.- Agregación fácil
	PRODUCTO DE FORMACION
ZONA METASTABLE	<ul style="list-style-type: none"> 1.- Nucleación heterogénea 2.- El cálculo puede crecer de cristales previos, pero no aparece nucleación homogénea espontánea 3.- La disolución del cálculo no es usual
	PRODUCTO DE SOLUBILIDAD
ZONA ESTABLE	<ul style="list-style-type: none"> 1.- No existe nucleación 2.- Hay disolución de los cristales 3.- Puede haber agregación

creciones artificiales "in vitro", totalmente semejantes a verdaderos cálculos, tanto en su aspecto morfológico como en sus líneas estructurales (89) (147) (149) (150) (151).

En la actualidad esta teoría para explicar la litogénesis, ha perdido terreno por haberse probado que la orina de enfermos con nefropatías no litiásicas, contiene la misma mucoproteína (72).

2.- La cristalización sería secundaria a "hiperexcreción". Esta posibilidad ha sido defendida por ROBERTSON (120) (121) y VERMEULEN (149) (150) y propugna la formación de cristales voluminosos hasta constituir un cálculo completo, a partir de una cristaluria producida por una orina excesivamente saturada.

3.- La teoría de "Inhibidores de la cristalización", atribuye la formación de cálculos a un defecto en la excreción de compuestos protectores, con propiedad de inhibir la cristalización de ciertas sustancias (31) (43) (44) (69) o el crecimiento de los cristales (89) (91). Estos inhibidores son coloides como los mucopolisacáridos (119), fosfopéptidos (69), pirofosfatos (43) (27), magnesio (88) (95) (27) y citratos urinarios (35) (73) (40) (153).

4.- Integrando las hipótesis 2 y 3 surge la concepción que defiende la suma de hiperexcreción y defecto en los inhibidores de la cristalización como básicas en la litogénesis.

PROCESOS DE CRISTALIZACION:

Cuando se incrementa la cantidad de sustancias capaces de cristalizar en agua pura, a pH y temperatura adecuados, se llega a una determinada concentración en la que pueden formarse cristales (Tabla I). En ese momento, decimos que la solución está saturada con dicha sustancia. Este simple mecanismo, es el que ocurre en la formación de cálculos de cistina y de ácido úrico.

Cuando hay dos o más elementos en un cristal, como es el caso del oxalato cálcico, el nivel de saturación es gobernado por el producto de concentración de las dos sustancias. En el punto en que es alcanzada dicha saturación, comienza la cristalización, por haberse llegado al producto de solubilidad.

La saturación y el producto de solubilidad son fáciles de definir en agua, pero más complejo en la orina por la existencia de varios elementos suspendidos, como son: calcio, ácido oxálico e iones, como sodio y cloro, que hacen difícil calcular este producto.

Incrementando la concentración de estas sustancias en el mismo volumen de orina, a pH y temperatura constantes, se sobrepasa el producto de solubilidad, produciéndose supersaturación. Esta zona de supersaturación, se llama zona metastable y, si seguimos aumentando la cantidad de sustancia, se llegará al punto en el cual se producen cristales por medio de nucleación espontánea. El punto en el cual ocurre este fenómeno, se conoce como producto de formación. La nucleación del cristal ocurre cuando los iones y moléculas activas en una solución, se unen hasta formar una estructura en fase sólida que no se disuelve, teniendo la forma característica de enrejado. Cuando este proceso es espontáneo en una solución pura, se llama nucleación homogénea, pero, dado que estas soluciones son difíciles de conseguir, es más frecuente que otras partículas comiencen la nucleación, actuando como catalizadores. Este mecanismo es conocido como nucleación heterogénea y requiere más energía para su formación.

Una vez constituido el cristal, la nucleación continúa si la orina está supersaturada y la concreción cristalina crecerá, no sólo cuando la orina se encuentre en la zona superior al producto de formación, sino cuando el grado de saturación se halle en zona metastable.

FINLAYSON (39), recoge dos mecanismos de formación del cálculo. En el prime

ro, llamado de partícula libre, la orina contiene flotando libremente, múltiples microlitos originados en la papila renal, que son excretados y van a constituir el núcleo del cálculo. El segundo concepto, llamado partícula fija y defendido por VERMEULEN (149) (151), BOYCE (15) (82), RANDALL (115) y CIFUENTES (21), parte de la excesiva concentración de ciertos iones en algunas áreas renales, pudiendo ocurrir la precipitación de cristales o esférulas en la papila renal, entre la luz tubular y la superficie de la papila, formando el núcleo del cálculo.

Cuando se ha llegado a la producción de múltiples núcleos y cristales, éstos pueden ser evacuados por la orina o unirse unos con otros hasta constituir el cálculo. Este fenómeno se conoce como agregación del cristal.

Asimismo, en ciertas ocasiones, el enrejado del cristal de una cierta sustancia tiene unas características estructurales semejantes a las de otras diferentes formaciones cristalinas, pudiendo unirse ambas. Este proceso es conocido con el nombre de epitaxia (41) (57) (79).

V.- COMPOSICION DE LOS CALCULOS

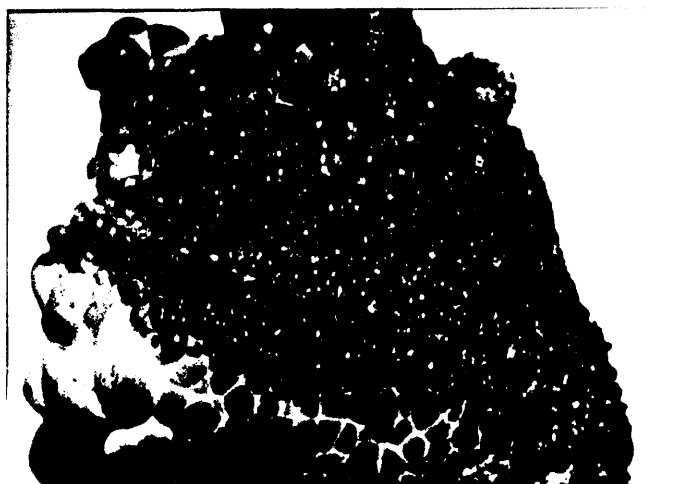
Las sustancias químicas y/o cristalinas más frecuentes como formadoras de cálculos en el aparato urinario son: Oxalato cálcico, Fosfato cálcico (Apatita), Fosfato amónico-magnésico, los compuestos de ácido úrico y uratos y la cistina. Más raramente se encuentran el Fosfato tricálcico (Whitlockita), el Fosfato octacálcico y el Fosfato ácido cálcico dihidrato (Brushita). Por último, hay otro grupo de sustancias que se ve en muy pocas ocasiones, éstas son la xantina, el ácido úrico anhidro, el carbonato cálcico (Aragonita y Calcita), el sulfato cálcico dihidrato (yeso), el fosfato magnésico octahidrato (Bieberita) y el fosfato ácido de magnesio (Newberita).

El oxalato cálcico es el compuesto más común, pudiéndose hallar en forma monohidrato (Whewellitita) o dihidrato (Waddellitita). El oxalato cálcico monohidrato ($\text{CaC}_2\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$) es el más frecuente, siendo la forma más usual de presentación en "cañamón", aunque puede tener una estructura parecida a la fresa o estrellado. Se asocia comumente con la sal dihidratada o con Apatita (fotografía 5, 6 y 7).

El oxalato cálcico dihidrato ($\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$), tiene unos cristales típicos en forma de pirámides ditetragonales. Es menos frecuente que la forma anterior y está asociado con Apatita (fotografía 8).

Los fosfatos más usuales con que nos encontramos, son la Apatita y el fosfato amónico-magnésico. Más raros son la Whitlockita, Newberita y Brushita.

La Apatita ha originado confusiones, sobre todo desde el punto de vista terminológico, definiendo en la actualidad con este nombre a tres compuestos con análoga composición química e idéntica estructura: fosfato cálcico básico o apatita pura, muy raro como componente único de un cálculo, carbonato de apa



FOTOGRAFIA 5. Cálculo de oxalato cálcico monohidrato.



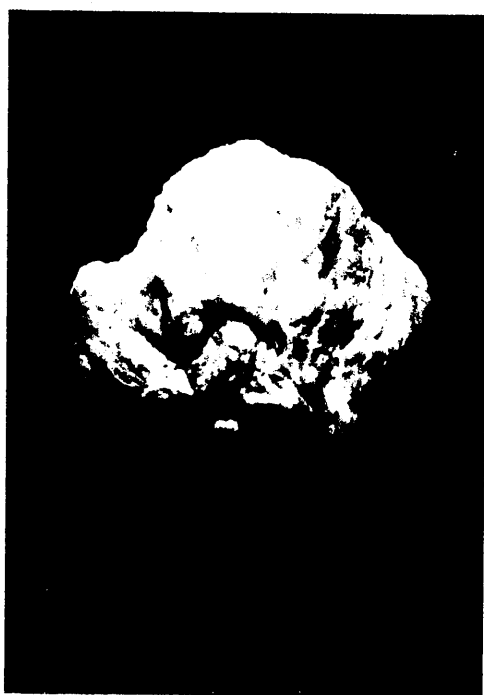
FOTOGRAFIA 6. Cálculo de oxalato cálcico monohi-
drato " jack stone ". (Cortesia Prof. A. Usón).



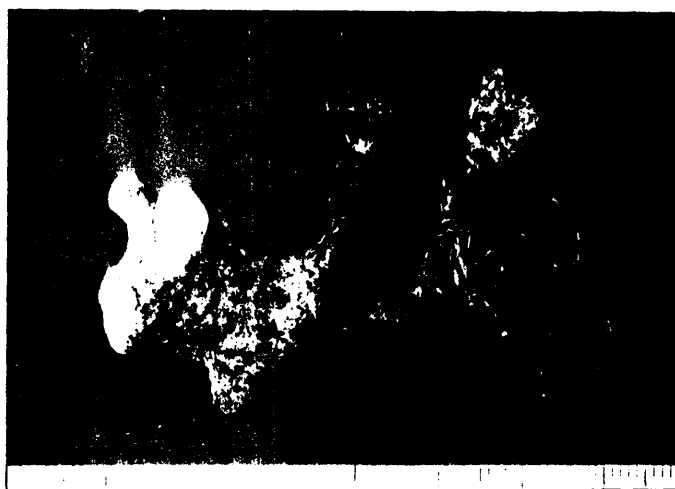
FOTOGRAFIA 7. Radiografía de cálculos de oxalato cálcico monohidrato "jack stone", Cortesía Prof. A. Usón.



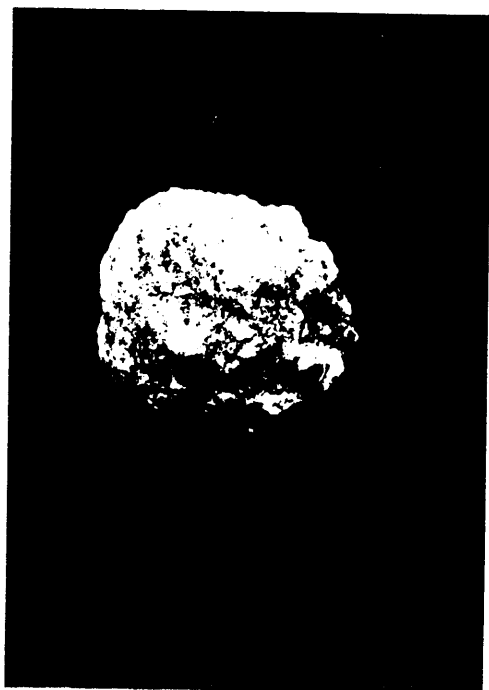
FOTOGRAFIA 8. Cálcico de oxalato cálcico dihidrato.



FOTOGRAFIA 9. Cálculo de carbonato de apatita.



FOTOGRAFIA 10. Cálculo de fosfato amónico-magnésico.



FOTOGRAFIA 11. Cálculo de ácido úrico.



FOTOGRAFIA 12. Cálculo de cistina.

tita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4\text{CO}_3\text{OH})_6\text{OH}_2$ (fotografía 9) e hidroxil apatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, estos últimos, más frecuentes.

El fosfato amónico-magnésico o Estruvita ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4\cdot 6\text{H}_2\text{O}$) se presenta generalmente en forma de litiasis coraliforme, precipitando sólo en orinas alcalinas (fotografía 10).

La Brushita o fosfato cálcico hidrógeno dihidrato ($\text{CaHPO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) es rara y suele estar asociado con Apatitas u oxalato cálcico monohidrato.

Tanto la Witlockita como la Newberita son cálculos muy poco frecuentes.

El ácido úrico ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$) precipita sólo en orinas ácidas. Es denso estructuralmente, relativamente pesado, con una superficie externa granular fina, de color amarillo y radiotransparente a los rayos X (fotografía 11).

La cistina tiene unos cristales de forma hexagonal, es de color amarillo-miel, con finas granulaciones en su superficie externa y precipita en orinas muy ácidas (fotografía 12).

Otros cálculos que aparecen con mucha menor frecuencia en el aparato urinario son la Xantina, los silicatos y las sulfamidas.

VI.- CONSIDERACIONES FISIOPATOLOGICAS

Todos los enfermos de litiasis urinaria o al menos aquellos en que es recidivante, deben ser sometidos a una serie de exploraciones sistemáticas, encaminadas a investigar una posible alteración metabólica. Los exámenes esenciales son los siguientes: 1) análisis del cálculos, 2) historia clínica y exploración física, 3) radiología del aparato urinario, 4) recogida de muestra plasmática para dosificación del calcio, fósforo, creatinina, ácido úrico y fosfatasa alcalina, 5) recogida de orina de 24 horas, con dieta libre, para medir el pH urinario, calcio, fosfatos, ácido úrico, ácido oxálico y cistina, 6) examen bacteriológico de la orina.

Con estos estudios que pueden ir seguidos por otros complementarios, estamos en situación de identificar los posibles trastornos metabólicos del paciente, más o menos responsables de su litiasis, de los que vamos a revisar los más importantes, exceptuando las acidosis tubulares renales, tema del cual no nos ocupamos en esta tesis, ya que en nuestros pacientes sólo hemos practicado pH urinarios, sin realizar pruebas de sobrecarga para el correcto diagnóstico de estas acidosis.

A. Alteraciones del ácido oxálico:

El ácido oxálico es una pequeña molécula que en los humanos representa un producto final del metabolismo intermediario, ya que enzimas que pueden degradarle y que se hallan en ciertas plantas, bacterias y hongos, están ausentes en el hombre. La única ruta de eliminación del ácido oxálico es el riñón (160) (64).

Hay dos vías para la síntesis del ácido oxálico: la del ácido ascórbico y la del glioxilato. La primera participa en el 35% de la producción y el 65% res

tante depende de la segunda vía (157).

a) Vía del ácido escórbico: el ácido escórbico es oxidado, pasando a la forma dihidro y posteriormente transformado en ácido diceto-L-gulónico, que se desdobla en ácido oxálico y ácido treónico.

b) Vía del glioxilato: el glioxilato es el mayor precursor de ácido oxálico, siendo muy reactivo y procede de varias fuentes, lo cual dificulta el entendimiento de la síntesis del ácido oxálico. Al parecer son dos los pasos más importantes:

- 1) Síntesis del glioxilato a partir de la glicina.
- 2) Oxidación del glioxilato a oxalato.

Las hiperoxalurias pueden ser producidas por superproducción metabólica o por aumento de la absorción intestinal (128) (138).

La superproducción puede ser primaria o hereditaria y secundaria a déficit de piridoxina (140), ingestión de etinil-glicol (67), exceso de metoxifluorano o de hidroxiprolina (141).

Por otro lado, la superabsorción gastrointestinal es frecuente en pacientes con amplias resecciones de intestino delgado, abundante ingesta de alimentos ricos en oxalatos o en tratamientos con celulosa fosfato.

La forma primaria o hereditaria, incluye dos tipos. En el tipo I hay un aumento en la excreción del ácido oxálico y ácido glicólico: en el tipo II el aumento de excreción es de ácido L-glicérico y ácido oxálico con eliminación normal de ácido glicólico, por lo cual se denomina oxalo-aciduria L-glicérica.

El ácido oxálico tiene una gran afinidad por los cationes divalentes, sobre todo Ca y Mg, formándose un complejo insoluble de oxalato cálcico cuando se unen, constituyendo del 50 al 60% de todos los cálculos renales.

B.- Factores reguladores del metabolismo Fosfo-cálcico:

El calcio es uno de los elementos minerales más abundantes en el organismo, estando regulado su metabolismo y concentración en la sangre por varios factores y mecanismos:

- Absorción y secreción digestiva.
- Dependencia de los productos séricos de Ca y P.
- Intercambio calcio-fósforo entre el espacio extracelular y el esqueleto.
- Filtración y reabsorción renal de Ca y de P.
- Efecto de la parathormona, vitamina D y calcitonina sobre los intercambios celulares.

El Calcio se ingiere por vía oral, con los alimentos, en cantidad de, aproximadamente, 1 gr./24 horas, eliminándose el 80% de esta cifra por las heces. De hecho, un 60% del Ca de la ingesta pasa directamente a las heces sin sufrir alteración alguna y el 40% restante es absorbido en el duodeno, yeyuno e ileon y de él un 20% es secretado activamente por el intestino.

La absorción intestinal de Calcio (47) se realiza en dos etapas: la primera es el paso del elemento al interior de la célula, y la segunda, la introducción desde ésta al torrente sanguíneo. El paso desde la luz del intestino hasta el interior de la célula, se realiza por medio de una proteína transportadora específica. La salida desde la célula hasta el torrente circulatorio es a través de un transporte activo contra un gradiente de concentración, y necesita, por tanto, un sistema rico en energía.

La absorción del calcio en el tubo digestivo se ve facilitada por la Vitamina D₃ (56), la cual se transforma en el hígado en 25(OH)D₃, mediante hidroxila-

lación, y éste, a su vez, pasa a $1'25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el córtex renal (6). La síntesis de este metabolito renal es controlada por tres factores: niveles de calcemia, parathormona y fosforemia.

El calcio filtrado diariamente por el riñón es, aproximadamente, de 11 gr. pero sólo del 0'5 al 1% aparece en la orina.

Este calcio filtrado está constituido por la forma iónica, que representa un 45-50% y en un 10% va asociado con citratos y fosfatos. El resto del calcio (40-45%) va unido a las proteínas y no es filtrable por el glomérulo.

La reabsorción tubular de este ion se realiza fundamentalmente en el túbulo proximal y en el túbulo distal, por un fenómeno de reabsorción activa influenciada por el sodio, de tal manera que la administración de sal aumenta la excreción por disminución de la reabsorción de calcio. El incremento de la filtración glomerular de Ca, debido a hipercalcemia, produce un aumento de la excreción de Ca y Na. Asimismo, la hipermagnesemia origina hiperexcreción de calcio.

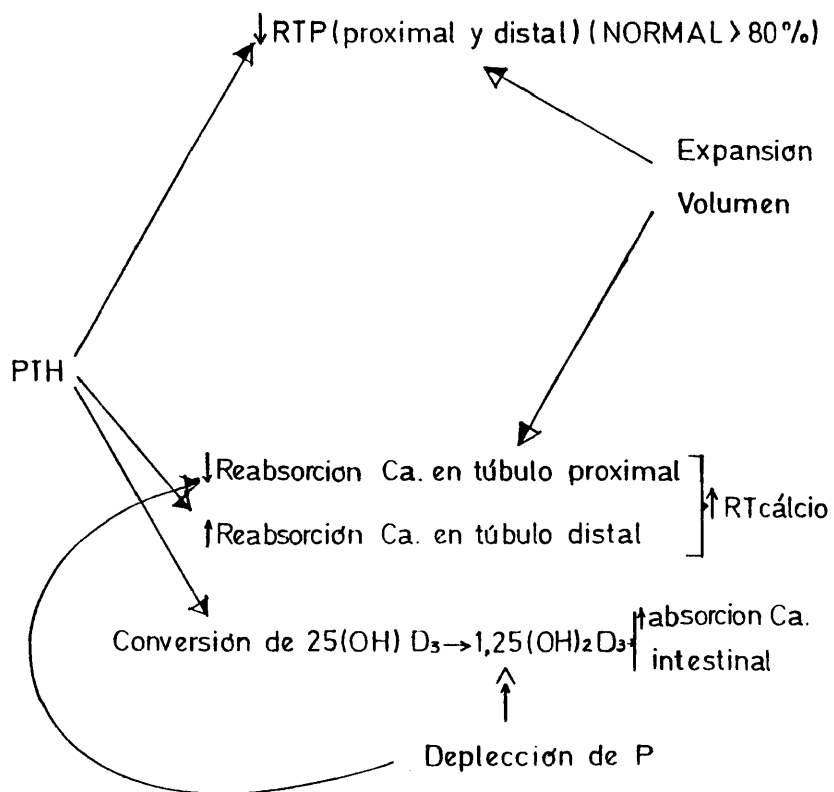
El fósforo es un factor fundamental en la excreción urinaria de Ca, y así la hipofosfatemia se acompaña de aumento en la eliminación del calcio, que disminuye cuando hay hiperfosfatemia.

El fósforo plasmático, tras su filtrado glomerular es reabsorbido en un 60% por el túbulo proximal y entre el 20 y 35% en el distal, excretándose por la orina de un 5 a un 20%. Así pues, la reabsorción tubular de fosfatos normal es superior al 85%.

Los diuréticos tiazídicos producen una disminución de la excreción de calcio en orina, probablemente inhibiendo la acción de la fosfodiesterasa o enzima que destruye el AMP cíclico, mediador fundamental en la acción de la parathormona y determinando así una potenciación de la función de esta hormona. Otro posible mecanismo sería la deplección del volumen extracelular inducido

Figura 1

ACCIÓN DE LA PARATHORMONA



por la acción diurética, con hiperabsorción proximal de sodio y calcio concomitantemente.

La parathormona (6) produce una disminución de la reabsorción tubular proximal de fósforo, calcio y sodio y favorece la reabsorción tubular distal de calcio y sodio, pero no del fósforo; de aquí surge como resultado neto una hiperfosfaturia y la ausencia de una hipercalciuria importante a pesar de las cifras elevadas de calcio sérico. Asimismo, la parathormona a nivel óseo estimula la resorción, aumentando el paso de calcio, fósforo y magnesio al plasma y produciendo lesiones de osteitis fibrosa. Este efecto es potenciado por la $1'25(OH)_2D_3$ (Figura 1).

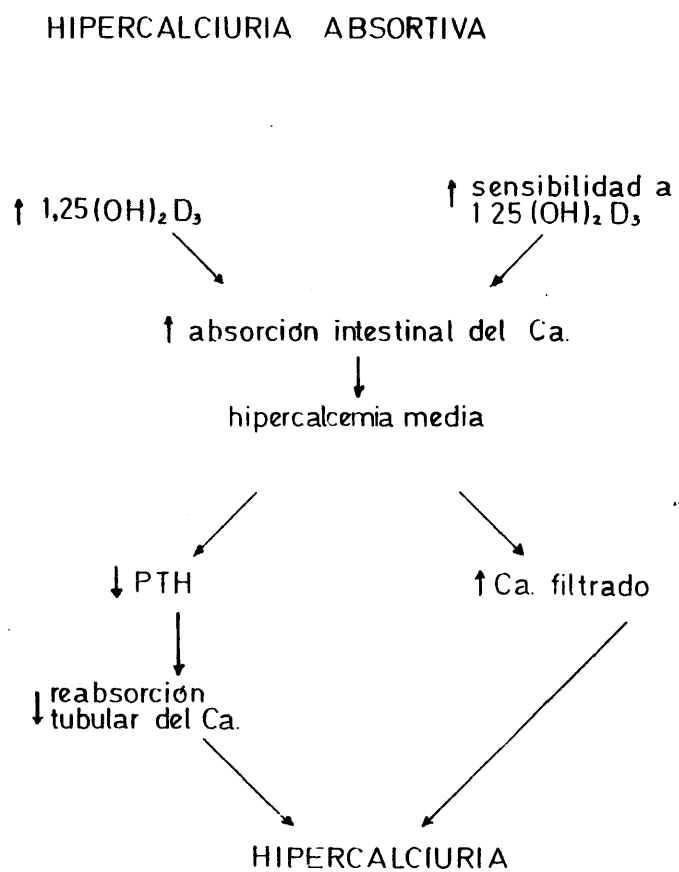
La parathormona es controlada principalmente por el calcio iónico sérico. Cuando hay una excesiva secreción de hormona paratiroidea se produce hiperparatiroidismo primario con aumento del calcio sérico y urinario, hiperfosfaturia e hipofosforemia. Esta hiperproducción de parathormona puede ser debida a adenoma (85%) o a hiperplasia paratiroidea (15%) y representa de un 5 a un 10% de las causas de litiasis urinaria.

C.- Hipercalciuria idiopática:

La Hipercalciuria idiopática (58) (101) (124) es un síndrome definido por una eliminación elevada de calcio en orina, de origen no conocido. Puede verse muchas veces en forma asintomática, pero entre los enfermos litíasicos es un hallazgo realmente frecuente.

Comunmente se acepta 250 mgr./24 horas, como límite superior de eliminación de calcio bajo una dieta normal, habiéndose comprobado que una excreción superior a esta cifra ocurre en el 30% de los litíasicos, pero en menos del 5% de la población normal.

Figura 2



La importancia de la excreción de calcio urinario en el mecanismo de litogénesis, viene dada por el incremento que produce en el producto calcio-oxálico, por encima del producto de solubilidad, con la consiguiente nucleación y crecimiento del cristal. Por este motivo, la calciuria es un método indirecto de medida del riesgo de formación de cálculos.

Los mecanismos que pueden producir esta hipercalciuria (102) son:

- Hiperabsorción intestinal del calcio.
- Hiperparatiroidismo primario normocalcémico.
- Defecto de la capacidad de reabsorción del túbulo renal.

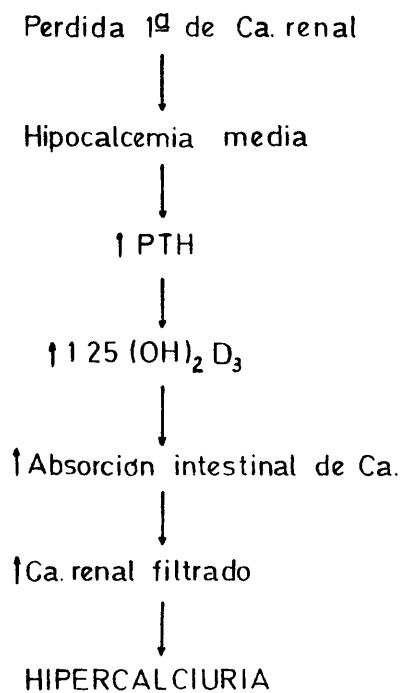
La hiperabsorción intestinal (101), generalmente, es dependiente de la ingesta. En estos casos, la hipercalciuria es debida a una aumento de la carga filtrable de calcio, consecutivo al incremento del calcio sérico y, por tanto, de la forma iónica del mismo, que deprime la secreción de parathormona con descenso de los niveles plasmáticos de esta hormona (Figura 2).

En la Sarcoidosis puede haber hipercalcemia hasta en un 10% de los casos, habiéndose encontrado un aumento en la absorción intestinal del calcio, que conduce a la hipercalciuria y, ocasionalmente, a la hipercalcemia. El mecanismo intimo de dicha hiperabsorción recientemente se ha clarificado y se relaciona con niveles aumentados del $1'25(OH)_2D_3$.

En los pacientes con hipercalciuria idiopática la parathormona se encuentra normal o elevada. El concepto de Hiperparatiroidismo normocalcémico viene dado por su parecido con el hiperparatiroidismo primario, a excepción de la hipercalcemia, habiéndose encontrado, en algunos enfermos operados, glándulas paratiroides normales. De cualquier modo, es difícil de comprender como la hiperproducción de parathormona cursa con hipercalciuria sin hipercalcemia.

Figura 3

HIPERCALCIURIA DE CAUSA RENAL



Por otro lado, cuando se disminuye la hipercalciuria con una tiazida, se produce al mismo tiempo una disminución de la parathormona sérica, en los casos en que estaba aumentada, sugiriendo que la hipercalciuria puede ser la causa del elevado nivel hormonal. Del mismo modo, cuando la cifra de parathormona es normal, las tiazidas no producen alteración en su nivel, por lo que cabe pensar que este diurético no tiene un efecto directo sobre los niveles de secreción del paratiroides.

La posibilidad de un defecto en la reabsorción tubular renal del calcio surge ante el hecho de que la medida del aclaramiento de calcio en pacientes hipercalcémicos muestra que el calcio filtrado en su orina es más alto que en la población normal, sin encontrarse valores disminuidos de parathormona, como cabría esperar si esa eliminación excesiva de calcio urinario fuera secundaria a un déficit de la misma. En idéntica línea podemos ver valores altos de parathormona, debidos a la estimulación producida por la pérdida primaria de calcio renal (Figura 3).

La mejor evidencia que apoya esta hipótesis deriva de la inducción de hipercalciuria con furosemida, diurético que inhibe la reabsorción tubular del calcio y sodio en la rama ascendente del asa de Henle, produciendo hipercalciuria, que, a su vez, estimula la secreción paratiroidea.

Por tanto, hay hechos que indican que la hiperabsorción intestinal y los defectos en la reabsorción tubular del calcio ocurren en la hipercalciuria idiopática, siendo desconocidos sus íntimos mecanismos. El hecho de que la parathormona no esté claramente disminuída indica que la hiperabsorción intestinal sola no es la causa única responsable, pero sí asociada a un defecto de la reabsorción tubular renal.

Cualquiera que sea el mecanismo fisiopatológico de su producción, la con

secuencia clínica de la hipercalciuria idiopática es únicamente la litiasis renal (70), y añadamos además que las hipercalciurias por otras causas raramente producen cálculos (tumores malignos, Paget, Sarcoidosis).

Así pues, hoy en día se piensa que es uno de los varios factores de riesgo, que influyen en la presentación de enfermedad litásica renal y que su corrección, por tanto, previene el número de formaciones calculosas (97).

D.- Litiasis inducida por infección:

La infección como causante de litiasis es un hecho conocido desde antiguo. Ya HIPOCRATES, de alguna manera, relaciona la orina putrefacta con la presencia de cálculos, encargando el drenaje quirúrgico de abscesos perinefríticos a litotomistas. GUSTAV SIMON (96) llevó a cabo la primera nefrectomía en 1871, por enfermedad calculosa. La técnica de la litotomía suge con éxito en 1879, de la mano de HEINECKE, y MORRIS en 1880 realizó una nefrolitotomía (96).

MARCEY, en 1817 (96), fue el primero que observó la asociación de cálculos renales y putrefacción, producida por amonio, y al final del siglo XIX, HORTON-SMITH, BROWUN y KUSTER relacionan la infección de la orina con la litiasis (96).

BROWUN (16), en 1901, muestra que la urea es desglosada por ciertas bacterias como Proteus y Estafilococo, hecho que se une a la presencia de Estruvita, y que el E. Coli se asocia con cálculos de uratos. Notó, asimismo, que la proteinuria va unida a infección por gérmenes capaces de desdoblar la urea, mientras que no se encontraba en orina estéril o infectada por E. Coli. Así, postuló que la actividad de algunos gérmenes desdobladores de la urea, era responsable de la calculogénesis y proteinuria.

Otros investigadores han notado la asociación de matrices calculosas gelatinosas pobremente mineralizadas con infección capaz de transformar la urea

en amonio. Esta matriz está compuesta de mucoproteínas, carbohidratos, detritus celulares, cristales de Estruvita y Apatita.

HAGER y MAGRATH (53), en 1925, sugieren que la habilidad de algunas bacterias para desdoblar la urea, depende de la presencia de un enzima: "ureasa", el cual fue sintetizado en 1926 por SUMNER, e identificado como una proteína, descubrimiento por el que se le concedió el Premio Nobel (134).

La Estruvita recibe su nombre en honor a von STRUVE, un naturalista ruso que estudió rocas y minerales, escribiendo un interesante libro de mineralogía. Su estructura química es fosfato amónico-magnésico.

La moderna cristalografía ha mostrado que los cálculos infecciosos están formados por Estruvita y carbonato de apatita, predominando en unos casos la primera y en otros la segunda.

Como la Ureasa es el mediador bioquímico primario de la calculogénesis inducida por infección, se puede decir que:

- Raramente la composición de los cálculos infectivos se ve en la litiasis con orina estéril
- La bacteriuria no productora de ureasa no tiene capacidad litógena.
- La eliminación de la bacteria y/o inhibición de la ureasa previene la formación y crecimiento de los cálculos y puede facilitar la disolución de los ya formados.

Bajo condiciones fisiológicas, la orina no contiene bicarbonato ni carbonatos. De forma similar, la concentración de amonio urinario es relativamente baja y varía en respuesta al pH. Cuando la orina es alcalina, los niveles de amonio son bajos. Inversamente, la ureolisis incrementa la alcalinidad urinaria, y así, las concentraciones de amonio y bicarbonato. Cuando el pH es superior a

7, como consecuencia del desdoblamiento de la urea, se forman importantes concentraciones de ion carbonato.

Hay autores que piensan que en condiciones de gran saturación ocurre la cristalización; con respecto a la Estruvita, la orina alcalina junto a concentraciones elevadas de amonio e ion carbonato, produce estados supersaturados, pero la cristalización del fosfato amónico magnésico y del carbonato de apatita sólo ocurre en presencia de ureolisis. En orinas estériles y alcalinas es frecuente la formación del fosfato cálcico (hidroxiapatita), que puede aparecer junto al oxalato cálcico.

Los gérmenes más habituales productores de "ureasa" son: Proteus, E. Coli, Estafilococos, Pseudomona y Klebsiella. Como hemos visto, la infección conduce al crecimiento del cálculo y éste, a su vez, perpetua la presencia de gérmenes, formando un círculo vicioso difícil de cortar.

Del proceso de la génesis calculosa en el seno de infección urinaria, a modo de resumen, señalemos que:

1) La Estruvita y el Carbonato de apatita son consecuencia de la hidrólisis de la urea por la ureasa.

2) Unicamente las bacterias productoras de ureasa forman estos tipos de cálculos.

3) La hidrólisis de la urea aumenta los niveles en orina de amonio, bicarbonato, carbonato y la alcaliniza, produciendo supersaturación y cristalización del fosfato amónico-magnésico y del carbonato de apatita, junto a un incremento de las proteínas urinarias.

E.- Litiasis cistínica:

Los cálculos de cistina son conocidos desde 1810 en forma de concreciones

vesicales, aunque WOLLANSTON (96) los denominó de óxido cístico.

MARCEY, en 1827, demostró su carácter hereditario y su existencia a nivel renal (96). En 1823, PROUT (96) vió los cristales de cistina en el sedimento urinario. DENT (30), en 1955, pensó que el mecanismo patogénico de la cistinuria sería un defecto de reabsorción tubular renal, y MILNE (90), posteriormente, abogó por un mecanismo mixto, intestinal y renal. El tipo de transmisión fue descrito por HARRIS (55), en 1957, como autosómica recesiva, y en el año 1959 se determinó la heterogeneidad genética (126).

La cistinuria es un desorden hereditario autosómico y recesivo complejo, caracterizado por anomalías en el transporte de cistina, ornitina, lisina y arginina (COLA) y posiblemente cisteína, en el tracto intestinal y el túbulo renal. El único aminoácido esencial de los cuatro es la lisina.

Hay cuatro esquemas de transmisión de la enfermedad:

1) Padres heterocigotos portadores de la tara genética; tendrán una descendencia con:

- 25% de niños homocigotos con genotipo y fenotipo normal.
- 25% de niños homocigotos con genes anormales y cistinúricos.
- 50% de niños heterocigotos portadores de un gen anormal.

En este último grupo, según se trate de un gen recesivo completo o incompleto, el niño será portador de la tara genética con fenotipo normal (sin cistinuria), o portador de la tara genética con fenotipo anormal (con cistinuria).

2) Uno de los padres heterocigoto portador y el otro normal:

- 50% de la descendencia serán homocigotos normales.
- 50% serán heterocigotos portadores de la tara genética.

3) Uno de los padres es homocigoto cistinúrico y el otro normal:

- 100% de la descendencia serán heterocigotos portadores, con o sin cistinuria, según sea un gen recesivo completo o incompleto.

4) Padres homocigotos cistinúricos:

- 100% de la descendencia serán homocigotos portadores de la tara genética y con cistinuria.

Hemos mencionado ya que el mecanismo fisiopatológico de la cistinuria es doble (23):

- Renal: por defecto de la reabsorción tubular de la cistina, ornitina, lisina y arginina.

- Intestinal: por defecto en el transporte intestinal de los aminoácidos.

En un sujeto normal la eliminación urinaria de cistina no sobrepasa los 50 mgr. en 24 horas.

En la litiasis cistínica parece evidente que los factores que actúan en la litogénesis son la supersaturación y la cristalización en una orina con pH ácido, siendo el límite superior de solubilidad de la cistina de 180 mgr. por 24 horas, pudiendo aparecer cálculos de cistina por encima de 400 mgr. por 24 horas.

F.- Alteraciones del ácido úrico:

El ácido úrico fue descubierto por los químicos suecos SCHEELE y BERGMAN, en 1776 (48), asociándole a los cálculos vesicales y a la orina del hombre.

En 1797, WOLLANSTON demostró que los tofos de los gotosos estaban constituidos por una sustancia que identificó como ácido úrico (80) (96). El siguiente paso fue su síntesis, que realizó HORBACZENSKI (106) 85 años más tarde.

La molécula de ácido úrico es un sistema condensado de los núcleos piri

Figura 4

METABOLISMO DEL ACIDO URICO

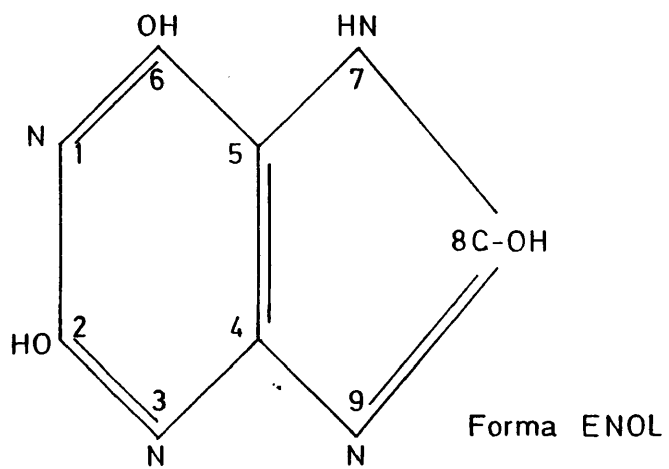
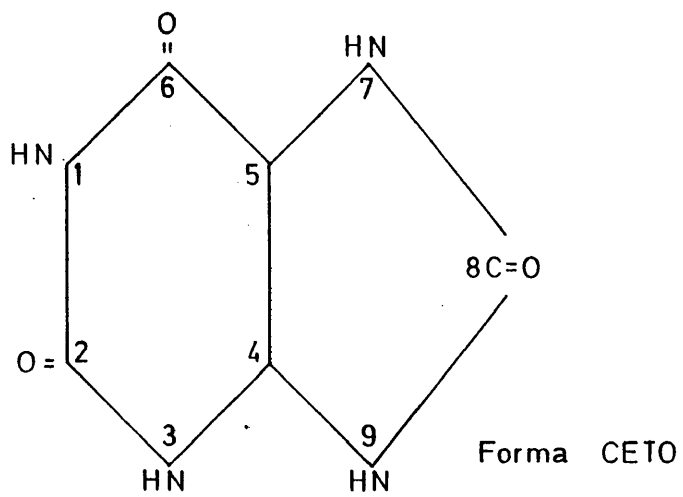
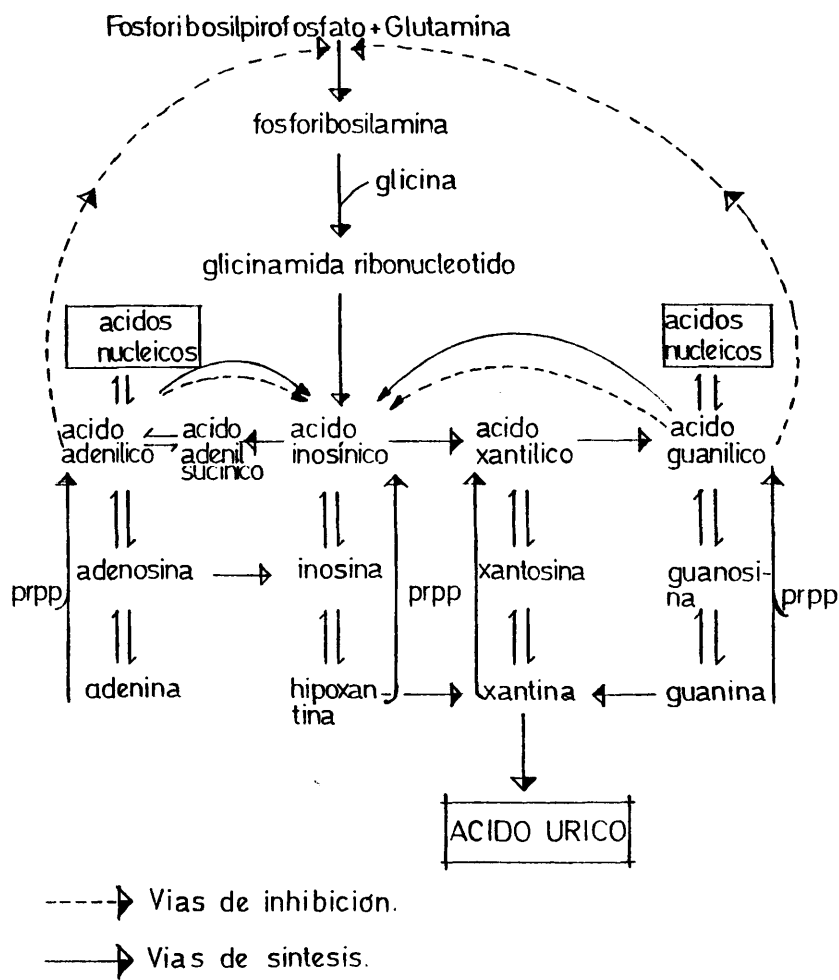


Figura 5
METABOLISMO DE LAS PURINAS



imidínico e imidazólico, al que Emil FISCHER denominó purina (purum uricum) (41).

Existen dos formas tautómeras del ácido úrico: la ceto o lactam y la enol o lactim (figura 4). Ambas estructuras químicas están presentes en el organismo, aunque se ignora en que proporción.

El ácido úrico es una sustancia sólida, que cristaliza en el sistema ortorrombico en láminas romboidales, cuyos cristales poseen gran birrefringencia a la luz polarizada. Insoluble en agua fría, es un ácido débil, debido a la ionización de los átomos de hidrógeno situados en las posiciones 9 y 3 de la molécula. Los átomos de hidrógeno situados en las posiciones 1 y 7 apenas se ionizan.

El ácido úrico en el hombre es el producto final del metabolismo de las purinas. Estas son bases nitrogenadas orgánicas, derivadas de la degradación de las nucleoproteínas (51) (41). Los ácidos nucleicos o nucleoproteínas son producidos por dos vías: de novo y de escape:

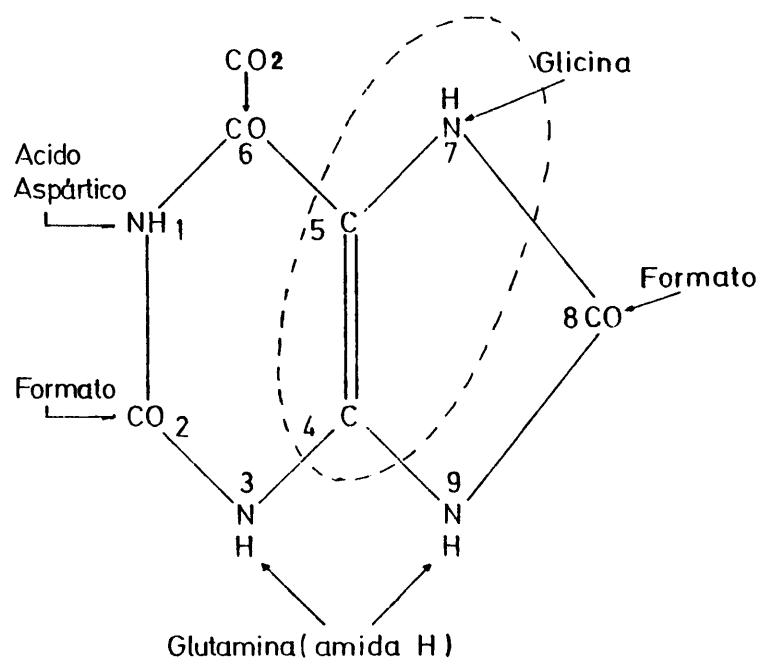
a) La vía de "novo" se caracteriza por la adición de pequeñas moléculas de glutamina y glicina al fosforibosilpirofosfato (PRPP).

b) Por la vía de escape la síntesis se lleva a cabo a través de las purinas libres.

En el curso de los procesos de hidrólisis, las nucleoproteínas liberan purinas tales como la adenina y guanina, que posteriormente son desaminadas y pasan de adenina a hipoxantina y de guanina a xantina por la acción de la adenasa y guanasa, respectivamente (figura 8). El paso final es oxidativo y catalizado por la xantino-oxidasa, consistiendo en la transformación de hipoxantina a xantina y ésta a ácido úrico.

El ácido úrico, que es el producto terminal del metabolismo de las purinas, se origina en el hombre a partir de tres orígenes metabólicos distintos:

Figura 6



1.- Degradación de nucleoproteínas y nucleótidos exógenos, ingeridos con los alimentos.

2.- Degradación de ácidos nucleicos endógenos, sintetizados en el organismo.

3.- Biosíntesis del ácido úrico a partir de compuestos carbónicos y nitrogenados sencillos, sin formación intermedia de ácido nucleicos.

La concentración de ácido úrico en el plasma surge del equilibrio entre su producción y su eliminación. Una dieta rica en purinas origina un aumento en la producción de ácido úrico, lo que condiciona un incremento de su concentración plasmática y de su eliminación urinaria, en un intento de restablecer el equilibrio. La degradación de ácidos nucleicos endógenos sintetizados en el organismo es la responsable de la hiperuricemia e hiperuricosuria que se ven en los casos de poliglobulia, leucemia, linfoma, mieloma y otros trastornos que suponen un aumento en la destrucción y renovación celular.

A pesar de las dos vías anteriormente citadas, el ácido úrico deriva en su mayor parte de la biosíntesis directa a partir de compuestos más sencillos, elaborándose lentamente, átomo a átomo, partiendo de sus precursores: glutamina, glicina, ácido aspártico, etc. (figura 6).

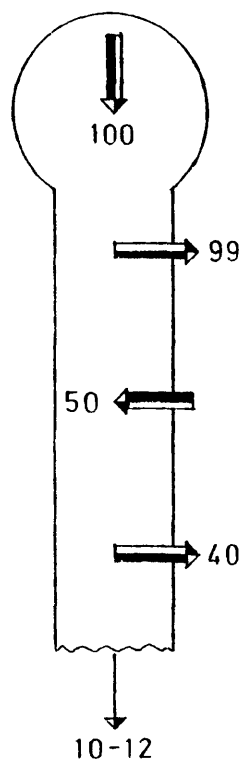
Debido a esta biosíntesis directa, hay persistencia de la producción endógena de ácido úrico y de su eliminación urinaria, incluso con dietas desprovistas de purinas.

La concentración plasmática de ácido úrico en personas normales varía con el sexo y según las técnicas empleadas, pero podemos considerarla alrededor de 5'3 mgr. en el hombre y 4 mgr. en la mujer.

La cantidad total de ácido úrico en el organismo de un sujeto normal viene a ser de unos 1.200 mgr. Unos 800 mgr. son reemplazados diariamente por nue-

Figura 7

COMPORTAMIENTO RENAL DEL ACIDO URICO



vo ácido úrico (ciclo de renovación). En la orina aparece en 24 horas una cantidad de ácido úrico algo inferior a la que se renueva, eliminándose unos 700 mgr. al día. El ácido úrico que falta en este balance es eliminado por otras vías, como sudor, bilis, heces y degradación urocólítica intestinal.

La excreción urinaria en sujetos normales es en nuestro país de unos 700 mgr. al día. Esta eliminación se realiza mediante un proceso que comprende tres fases (figura 7):

- Filtración del ácido úrico del plasma por el glomérulo.
- Reabsorción casi completa del filtrado en el túbulo proximal.
- Secreción del 50% del filtrado en el túbulo proximal, más distalmente.
- Reabsorción en el túbulo proximal del 40% secretado anteriormente.

La litiasis úrica es la expresión de un grupo heterogéneo de alteraciones metabólicas, siendo las más importantes: hiperuricosuria, hiperuricemia, pH urinario ácido por debajo de 5'7, descenso del amonio y aumento de la acidez titulable.

Los principales factores de los que depende la precipitación del ácido úrico son:

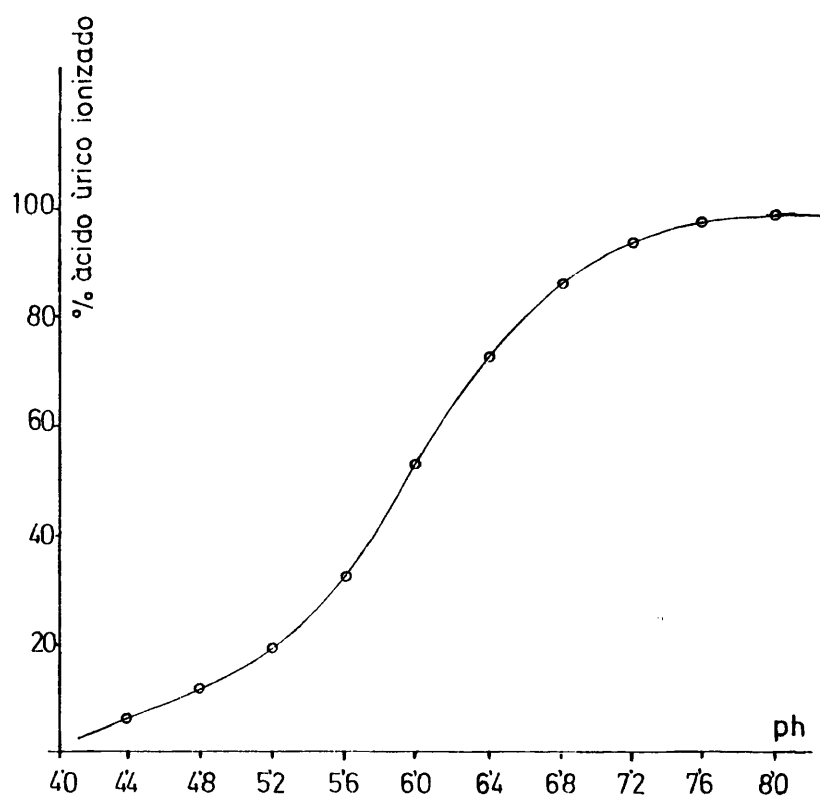
- La concentración urinaria.
- Su escasa solubilidad.
- El grado de acidez de la orina.

Las personas que excretan grandes cantidades de ácido úrico en la orina son propensas a desarrollar cálculos de ácido úrico por nucleación homogénea.

Si nos fijamos en la disociación del ácido úrico en relación con el pH y considerando un pK de 5'75 para dicho ácido, según la ecuación de HENDERSON-

Figura 8

Curva de disociación del ácido úrico.



HASSELBACH se obtiene una curva (figura B) en la que vemos que, cuanto más bajo es el pH de la orina, mayor cantidad de ácido úrico libre sin disociar encontramos. De tal forma esto es así que, a un pH de 4.75 el 91% del ácido úrico está sin disociar, mientras que a un pH de 6 sólo hay sin disociar un 35%. De acuerdo con esto, tenemos que una persona que elimina 500 mgr. de ácido úrico por día, la cantidad de él libre será de 425 mgr. a pH 5, mientras que sólo será de 180 mgr. a pH 6.

Para conseguir en la orina una solución saturada de ácido úrico, la concentración debe ser de 60 mgr./litro a un pH de 5 y 37° C, 220 mgr./litro a pH de 6 y 1.580 mgr./litro a un pH de 7.

Por consiguiente, aunque exista una proporcionalidad entre la concentración del ácido úrico plasmático y la incidencia de litiasis úrica, son la concentración urinaria y la acidez de ésta, en un momento dado, los factores que más directamente contribuyen a la génesis de la litiasis.

El ácido úrico existe en la orina libre o combinado con el sodio y el potasio. Cuando los niveles de pH son habitualmente bajos, gran parte de los iones uratos se convierten en ácido úrico. Cuando el medio urinario es alcalino, se encuentran uratos básicos.

Por tanto, cuando el pH urinario es bajo, el ácido úrico es menos soluble y la mayor parte de los depósitos son de esta sustancia y no de uratos; por el contrario, cuando el pH urinario es alcalino, el ácido úrico se solubiliza y el precipitado es de urato básico.

La asociación de cristaluria úrica, litiasis úrica y gota fue puesta de manifiesto por CIFUENTES DELATTE y GUTMAN (19) (52).

Los cálculos de ácido úrico representan del 5 al 10% de todas las litiasis. Así, en Estados Unidos, HERRING encuentra una incidencia del 9.4% (60) y

PRIEN del 8% (111); en Inglaterra es del 5% (155), y en España los cálculos úricos corresponden al 17-18%, según RAPADO (116) y PINTO (108).

G.- Hiperuricosuria con cálculos de oxalato cálcico:

Se ha observado que muchos pacientes con litiasis oxalo-cálcicas, excretan por la orina grandes cantidades de ácido úrico. Este hecho tiene mucha importancia en cuanto que el tratamiento de dicha alteración metabólica puede llevar a la disminución de la formación de cálculos.

La hiperuricosuria en los pacientes con este tipo de cálculos ocurre, aproximadamente, en un 30%, siendo en estos enfermos la segunda alteración metabólica en orden de frecuencia.

El primer autor que describió este hallazgo fue PRIEN (112), quien observó que enfermos con gota tenían frecuentemente litiasis oxalo-cálcica. Se interesó por los estudios de LONSDALE (80), que muestran una correspondencia muy acusada entre los cristales de ácido úrico, urato hidrógeno sódico y oxalato cálcico, suficiente para permitir el crecimiento en superficies de uno sobre otro, actuando como nucleación heterogénea.

DENT y SUTOR (31), en un estudio examinando inhibidores del oxalato cálcico en orinas de población normal y de litiásicos oxalo-cálcicos recurrentes, encuentran que los litiásicos tienen una excreción de ácido úrico en orina superior a la población normal.

SMITH (131) hace una observación similar y sugiere que los formadores de cálculos oxalato-cálcicos con desórdenes en el metabolismo del ácido úrico representan un subgrupo metabólico distinto de la enfermedad litiásica cálcica.

COE (23), a su vez, comprueba que la hiperuricosuria es frecuente en enfermos con litiasis oxalo-cálcica. Este autor presenta una estadística, en la

cual de 460 enfermos litíasicos, 121 eran hiperuricosúricos (más de 800 mgr./día en hombres y de 750 mgr./día en mujeres). De estos 121 enfermos, 40 (39%) varones y 4 (22%) hembras, eran a su vez hiperuricémicos.

La dificultad en las determinaciones de normalidad de la excreción de ácido úrico en orina depende de múltiples factores, y así, GUTMAN (51) sugiere límites de 800 y 750 mgr./día en hombres y mujeres, respectivamente, para definir el término de hiperuricosuria.

El mecanismo por el cual el ácido úrico favorece la formación de cristales de oxalato cálcico es desconocido, aunque existe una evidencia cristalográfica y algunas hipótesis.

La evidencia cristalográfica, comunicada por LONSDALE (79), explica que las carillas de los cristales de ácido úrico y las del oxalato cálcico, en sus formas mono y dihidrato, son del mismo tamaño. Así pues, la carilla del cristal del ácido úrico mide 6'21 x 7'4 Å, y la del oxalato cálcico monohidrato, 6'28 x 14'5 Å.

Una hipótesis atractiva es la formación de un proceso de nucleación heterogénea entre los cristales de ácido úrico y los de oxalato cálcico, produciéndose un crecimiento epitáxico. Este puede alterar la nucleación, creando una fase sólida en una solución supersaturada, produciendo una situación metastable y obviando el proceso de nucleación homogénea.

Otra posibilidad hipotética es la atenuación de los inhibidores de la cristalización del oxalato cálcico, por acción directa del ácido úrico sobre ellos.

VII.- HIPOTESIS DE TRABAJO

Cuando en 1979, comenzamos a estudiar los protocolos de pacientes con litiasis recidivante vistos por la Unidad de Urolitiasis del Centro de Especialidades "Ramón y Cajal", nos llamó la atención una serie de datos con respecto a las alteraciones metabólicas que presentaban estos enfermos:

1.- El aumento de ácido úrico urinario en los enfermos con litiasis oxalo-cálcica, aparecía en más ocasiones de lo que, en principio, hubiéramos sospechado.

Poco tiempo antes, COE (25) y PACK (103), habían publicado la frecuencia de hiperuricosuria asociadas en sus enfermos con cálculos de oxalato cálcico.

2.- La aparición de hiperuricosurias no sólo en litiasis oxalo-cálcicas, sino también en los grupos de fosfocarbonato cálcico y del oxalato más fosfato cálcico.

3.- La aparición de hiperuricosurias en litiasis de etiología infectiva (grupo del fosfato amónico-magnésico).

Estimulados por estos hallazgos, decidimos elaborar esta tesis, basándonos en la siguiente hipótesis de trabajo:

A.- Demostrar la alta frecuencia de hiperuricosurias como único error metabólico en la litiasis recidivante.

B.- Mostrar que la hiperuricosuria, no sólo favorece la formación de litiasis oxalo-cálcica, sino la del grupo de las apatitas y de las infectivas.

C.- Determinar un método de estudio de la nucleación heterogénea "in vitro" de la litiasis oxalo-cálcica, mediante adición de ácido úrico.

CAPITULO SEGUNDO

MATERIAL Y METODOS

A.- MATERIAL

Para la elaboración de esta tesis, se han utilizado 214 protocolos de pacientes litíasicos, atendidos en el Departamento de Urología del Centro de Especialidades "Ramón y Cajal", que dirige el Prof. C. Romero Aguirre y en el que trabaja el doctorando. Estos enfermos han sido asistidos entre los años 1977 y 1980.

Todos los casos están caracterizados por presentar litiasis renal recidivante.

Los estudios se realizaron de forma ambulatorio, bajo dieta libre y sin ningún tratamiento, siguiendo la sistemática descrita por PINTO y GARCIA CUERPO (109).

No se incluyeron los pacientes con obstrucción urinaria, sometidos a cirugía reciente o con exámenes radiográficos previos en un plazo previo a dos semanas.

Unos cálculos fueron extraídos quirúrgicamente y otros expulsados de forma espontánea.

B.- MÉTODOS

I.- SISTEMÁTICA DE ESTUDIO

El protocolo de laboratorio consiste en recoger el peso y la talla del enfermo al hacer la colección de orina de 24 horas, para determinar: creatinina, calcio, fósforo, ácido úrico, magnesio y ácido oxálico. Al mismo tiempo, con el enfermo en ayunas, se realiza una extracción de sangre sin heparinizar para examen de creatinina, calcio, magnesio, fósforo y ácido úrico plasmático.

Posteriormente, recogida de orina de 2 horas para medición de acidez titulable, amonio, bicarbonato y pH urinarios.

En caso de litiasis cistínica, además del protocolo anterior, se determinan aminoácidos en orina de 24 horas.

Con estos datos se pueden obtener los aclaramientos de creatinina, ácido úrico y fosfatos y la reabsorción tubular de estos últimos.

En los casos de hiperuricosurias, hemos calculado además el estado de metastabilidad de la solución, mediante los siguientes parámetros: producto calcio-oxálico, producto calcio-fósforo, cociente calcio/magnesio y cociente ácido úrico/creatinina.

Todas estas determinaciones analíticas han sido realizadas por los Dres. Avila Padilla y Barahona Nieto, en el Laboratorio de Urolitiasis del Centro de Especialidades "Ramón y Cajal", dependiente del Departamento de Urología.

II.- DETERMINACIONES ANALITICAS

II.1.- Creatinina. Se sigue el método de TAUSKY (59), utilizando reactivo de LLOYD. Previa desproteinización, se añaden en un tubo de ensayo 0'5 ml. de Tungstato sódico al 10%, 0'5 ml. de ácido sulfúrico 0'75 M, 0'5 ml. de suero y 2'5 ml. de agua. El precipitado se separa por centrifugación.

Se disponen: el blanco, que contiene 5 ml. de agua, el standard o patrón que contiene 0'76 mgr. de creatinina en 5 ml. de agua y el problema que se halla formado por 2 ml. de agua y 3 ml. del desproteinizado.

Se añaden 0'5 ml. de una solución saturada de ácido oxálico y 1 ml. de una suspensión de reactivo de LLOYD al 10%. Los tubos se agitan intermitentemente durante 10 minutos. Se centrifugan y el precipitado se deja escurrir invertido. Al precipitado se le añaden 3 ml. de agua, 0'5 ml. de NaOH 1'4 M y 1 ml.

de ácido pícrico 0'036 M. De nuevo se agita durante 10 minutos, intermitente-mente y se centrifuga. El sobrenadante se lee contra el blanco a 500 nm.

La creatinina urinaria se determina usando 3 ml. de una solución de ori-na al 1/200 y además 2 ml. de agua. Como "standard" se utiliza una solución de 0'1 ml. del "standard" de creatinina, que contiene 13'2 mgr.% y 4'9 de agua.

Los cálculos que se hacen son los siguientes:

$$\text{- mgr. de creatinina / 100 ml. de suero} = \frac{\text{Absorción hallada (Ax)}}{\text{Absorción patrón (As)}} \times 2$$

$$\text{- mgr. de creatinina / ml. de orina} = \frac{A \times}{A \text{ s}} \times 0'88.$$

II.2.- Acido Úrico. Se basa en la capacidad que tiene el ácido úrico de reducir el fosfatungstato a azul de tungsteno (59).

La reacción comienza ya sea por la desproteinización del suero o por la dilución de la orina al 1/100. La desproteinización se realiza añadiendo 8 ml. de agua, 0'5 ml. de ácido sulfúrico (0'66 M) y 0'5 ml. de tungstato sódico al 10%. El sobrenadante se obtiene por centrifugación.

Se preparan el blanco con 3 ml. de agua, el patrón con 3 ml. de una solu-ción de ácido úrico de 1 mgr./ml. y el problema con 3 ml. de la solución de ori-na o del desproteinizado.

A todos los tubos se añade 1 m. de carbonato sódico al 10% y 1 ml. del reactivo de fosfomolibdico (40 gr. tungstato sódico, 30 ml. de ácido orto-fos-fórico al 85%, refluidos y llevados a 1 litro).

Los tubos se leen contra el blanco a 650 nm, después de 15 minutos.

Los cálculos que se hacen son los siguientes:

$$\text{- mgr. de ácido úrico\%} = \frac{A \times}{A \text{ s}} \times 10.$$

Cifras normales de nuestro Laboratorio:

- Ácido úrico en sangre hasta 7'5 mg. %.
- Ácido úrico en orina hasta 750 mg. /24 horas en hembras y 800 mg. /24 horas en varones.

II.3.- Fósforo. Se realiza siguiendo el método de FISKE y SUBBAROW (59), basado en que el fósforo inorgánico es capaz de reducir el ácido fosfomolibdico, dando lugar a un color azulado que sigue la ley de BEER (59).

Se hace reaccionar la orina diluida al 1/100 o el suero (2 ml.) desproteinizado con 8 ml. de ácido tricloroacético al 10%, con 1 ml. de ácido fosfomolibdico y 0'4 ml. de ácido nafto-benceno-sulfónico.

El color azul se lee a 650 nm.

Cálculo que se hace:

$$\text{mg. de fósforo\%} = \frac{a \times x}{A \times s} \times 4$$

Cifras normales de nuestro Laboratorio:

- Fósforo en sangre: $3'75 \pm 0'75$ mg. %.
- Fósforo en orina (dependiente de dieta) hasta 1g. / 24 horas.

II.4.- Ácido oxálico. Se basa en la capacidad de ser extraído con éter, el éster etílico del ácido oxálico (59) (62). El principal problema que presenta es la dificultad de extraer el 100% del ácido oxálico urinario. Ello se obvia añadiendo una cantidad conocida de ácido oxálico- C_{14} y corrigiendo por la cantidad recuperada.

A 12 ml. de orina, se añaden alrededor de 35000 cpm de ácido oxálico - C_{14} y 1 ml. de una solución saturada de cloruro sódico, 4 ml. de ClH concen-

trado, 0'4 ml. de ácido fórmico y 10 ml. de etanol. Se extraen con 80 ml. de éter etílico. Se decanta y la porción etérea se evapora hasta que quedan 0'5-0'4 ml. Se añaden 0'5 ml. de etanol y se inyectan 3-6 l de esta solución sobre una columna de cromatografía de gas de 30 cm. de longitud de succinato sódico.

El programa cromatográfico de gas es el siguiente:

- Temperatura inicial: 120° C
- Tiempo inicial: 0
- Incremento de temperatura: 2° C/minuto, hasta el minuto 13 y después de 20° C/minuto.
- Temperatura final: 180° C.
- Temperatura de inyección: 190° C.
- Temperatura de alimentación: 190° C.
- Temperatura del horno: 200° C.
- Velocidad del papel: 1 cm./minuto.
- Atenuación: 524.288 a 7'5 minutos cambia a 64 y vuelve a 524.288 a 12'7 minutos.
- Señal: columna A- columna B.
- Sensibilidad de inclinación: 0'50.
- Flujo: 37 ml./minuto.
- Area de rechazo: negativa, a 7'6 minutos cambia a 2 y se hace de nuevo negativa al minuto 12'6.
- Gas portador: nitrógeno.

Mezcla de la llama: aire-hidrógeno.

Las áreas son calculadas automáticamente por el aparato. Como patrón se utiliza una solución 1/100 de 500 mg.%, de la que se extraen 3 ml. El "standard" externo fue etil-malonato.

Cálculos:

- $\frac{A \times}{A_s} \times 900 \text{ ng./cantidad inyectada} \times \text{volumen final de la extracción}/12$ y multiplicado por el cociente de recuperación y la diuresis.

Cifras normales de ácido oxálico en orina, hasta 50 mg./24 horas.

II.5.- Calcio y Magnesio. Se utiliza la espectrofotometría de absorción atómica (59).

Se prepara una solución al 1/100 de orina o de suero, en una solución de cloruro de lantano al 0'5% y se leen a 422 nm para el calcio y 286 nm para el magnesio. A continuación, se multiplican las lecturas en concentración por el contenido del patrón. Como blanco, se utiliza la misma solución de cloruro de lantano.

- Determinación normal de Calcio en sangre: $9'3^{\pm} 0'83 \text{ mg.}\%$.
- Determinación normal de Calcio en orina: hasta 250 mg./24 horas.
- Determinación normal de Magnesio en sangre: 2 mg. %.
- Determinación normal de Magnesio en orina: hasta 250 mg./24 horas.

II.6.- Acidez titulable y amonio.- La acidez titulable se mide con NaOH al 0'1 M (104) y se usa la reacción de BERTHELOT para el amonio (105).

- Acidez titulable: 30 Eq./min./100 ml. C_{cr} .
- Amonio: 25 Eq./ml.

III.- ANALISIS DE LOS CALCULOS

Las técnicas empleadas mundialmente para analizar los cálculos urinarios son las siguientes:

- Análisis químicos cuantitativos.
- Estudio de láminas delgadas o cortes finos de cálculos con microscopio.
- Microscopio electrónico de barrido.
- Difracción por rayos X.
- Espectroscopia de rayos infrarrojos.

El extraordinario parecido de los cálculos con los minerales y las rocas, ha hecho que se empleen en su estudio técnicas propias de la Geología y de la Mineralogía, como son la espectrografía de rayos infrarrojos, la difracción de rayos X y el microscopio de luz.

III.1.- Espectrografía de radiación infrarroja.

Constituye el método fundamental en el que se apoya esta tesis. La técnica ha sido realizada por los Dres. Avila y Barahona en el Laboratorio de Urolitiasis del Departamento de Urología.

Con esta metodología se han analizado los cálculos del Departamento; habiéndose auxiliado en una primera fase por el análisis químico cualitativo y, posteriormente, en algunos cálculos, hemos utilizado como técnicas auxiliares los cortes del cálculo en láminas finas y la microscopía electrónica de barrido.

Los rayos infrarrojos fueron descubiertos por W. HERSCHEL (8) en 1800. Posteriormente ABNEY y ANGSTROM, encontraron (8) una estrecha relación entre el espectro de rayos infrarrojos y la estructura molecular y, desde entonces, se considera dicho espectro como la huella dactilar de las distintas sustancias

químicas.

La espectrometría de infrarrojos, nos informa sobre la disposición geométrica de los átomos de una molécula y de sus propiedades de simetría.

Su aplicación en el análisis de los cálculos urinario comienza con PRIEN (112) en 1947.

Con este método, es posible obtener en corto tiempo una curva del espectro de absorción infrarroja que es característica para cada sustancia, precisando de cantidades muy pequeñas de la misma.

Este método tiene, sin embargo, dificultades para detectar componentes minoritarios que supongan menos del 10% de la masa total del cálculo (136).

En España ha sido URGEL (146) el primero en emplear esta técnica en el estudio de la composición de los cálculos urinarios.

III.1.a.- Tratamiento de la muestra.

La conservación de los cálculos urinarios se realiza en seco, sin adición de conservadores (alcohol, formol). Cuando los cálculos recibidos lleven restos de sangre o de tejidos, se lavan con suero fisiológico en el menor tiempo posible, para evitar la posibilidad de disolución de algún componente del mismo. Una vez escurrido sobre papel de filtro se coloca una cápsula de porcelana o de vidrio y se seca en la estufa durante, por lo menos, 30 minutos. Posteriormente, el cálculo se pesa.

La piedra se fractura procurando dejar a la vista su núcleo. Si hallamos un interior homogéneo, tomamos una porción alicuota de una raspadura que vaya desde la corteza hasta el centro. Si vemos que incluye capas topográficamente distintas, se hace un estudio tomando porciones lo más limpias posibles de las diferentes capas.

Una gran ventaja de la utilización de la espectroscopia infrarroja, es la posibilidad de obtener espectros directamente, a partir de muestras sólidas. La mejor técnica para tratar estas muestras consiste en molerlas muy finamente en mortero de ágata, conjuntamente con unas cien veces su peso de bromuro potásico pulverizado y seco.

El polvo finamente molido es sometido luego a una fuerte compresión, obteniéndose un disco transparente de un espesor aproximado de 1 mm.

El dispersante de elección, en nuestro caso, es el bromuro potásico, ya que es transparente en toda la región espectral en que se utiliza.

La espectrografía infrarroja se obtuvo con un modelo Perkin-Elmer 177; se realizó la lectura en transmisión, ajustando a 60-70% en T. con la pastilla, que incorpora la muestra y se leyeron en un tiempo de 5 minutos.

III.1.b.-Introducción a la espectroscopia infrarroja.

La región infrarroja del espectro abarca desde el final de la zona superior de la región visible, aproximadamente $0'75$, hasta la región de las microondas, cerca de los 400 . La parte de esta región, generalmente usada por los químicos, está comprendida entre $2'5$ y 16 . Esto se debe principalmente al costo y diseño de los instrumentos y al hecho de que la mayor parte de la información útil puede obtenerse en esta región.

La zona contenida entre $0'75$ y $2'5$, se conoce como infrarrojo cercano e incluye bandas fundamentales y a bandas de combinación. La región que se encuentra desde los 16 a los 400 , se denomina infrarrojo lejano. Las zonas normal y de infrarrojo lejano presentan, absorciones debidas a bandas fundamentales armónicas y de combinación.

La porción de absorción en la región infrarroja general, puede expresar-

se en función de las longitudes de onda o del número de onda cm^{-1} de la luz absorbida. Ambas designaciones son de uso común; no obstante, convencionalmente, el número de ondas o frecuencias comienza a ser más utilizado.

La absorción de radiación en la región infrarroja es consecuencia de la excitación por deformaciones de enlace, ya sean de tensión o de flexión. La excitación de tensión implica cambios de frecuencia de vibración de los átomos enlazados a lo largo del eje de enlace, mientras que la deformación por flexión implica movimiento de los átomos fuera del eje de enlace.

Estas deformaciones se designan por y , respectivamente.

A ——— B
tensión

A ——— B
flexión

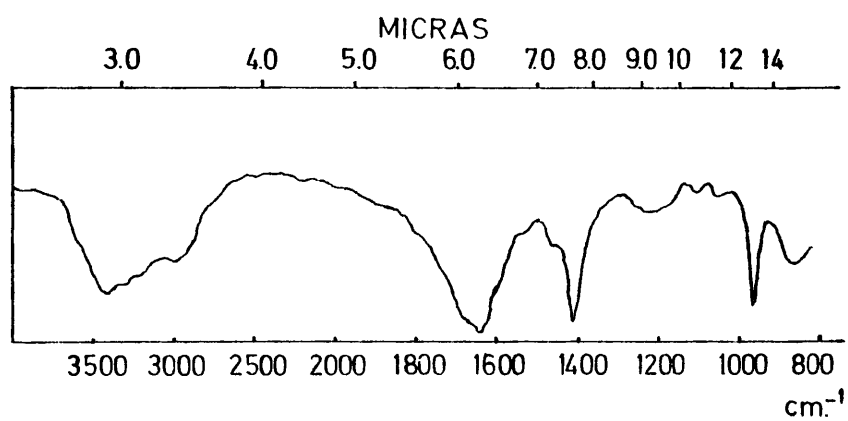
La cantidad de energía requerida para excitar la tensión y la flexión depende de las masas de los átomos o grupos A y B, y de la distribución del enlace A-B.

La región infrarroja contiene, además, muchas bandas de absorción significativas, que no son debidas a los modos fundamentales de tensión o de flexión y se refieren a sobretonos, bandas de combinación, acoplamientos y bandas de resonancia de Fermi.

No todas las bandas de absorción que aparecen en el espectro del infrarrojo, pueden utilizarse para deducir información acerca de la estructura. Ciertas porciones de la región infrarroja, por ejemplo, la que va desde 1300 cm^{-1} (7'5) a 1000 cm^{-1} (10) es extremadamente difícil de interpretar, debido a la variedad y número de absorciones fundamentales que se producen en esta región. Determinadas zonas estrechas del espectro infrarrojo proporcionan la mayor parte de los datos importantes. En la deducción de información del espectro infrarrojo las bandas más prominentes en dichas regiones se asignan y notan primeramente.

Figura 9

Espectografia infrarroja de oxalato càlcico monohidrato



Espectografia infrarroja de oxalato càlcico dihidrato

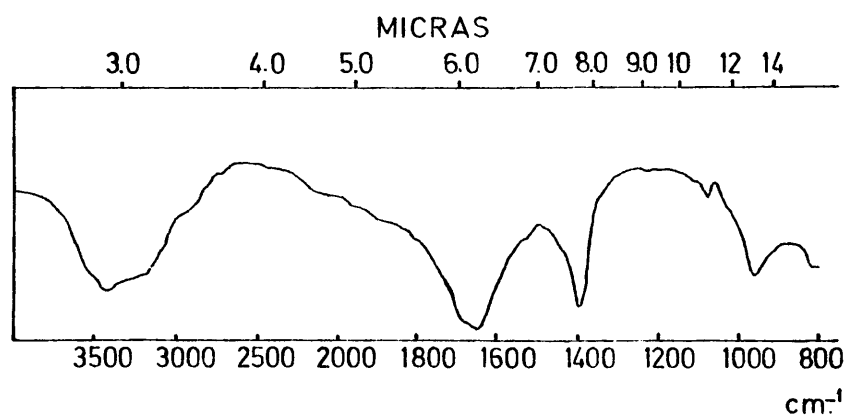
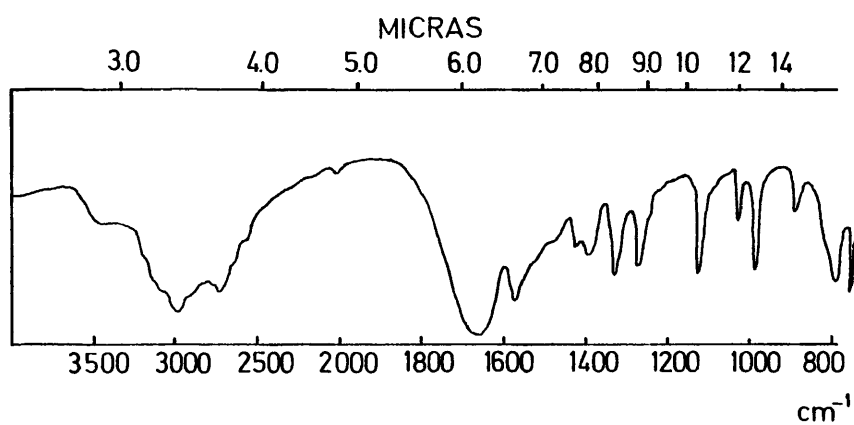


Figura 10
Espectografía infrarroja de cálculos renales de
ácido úrico.



Espectografía infrarroja de cálculos de fosfocarbonato
cálcico.

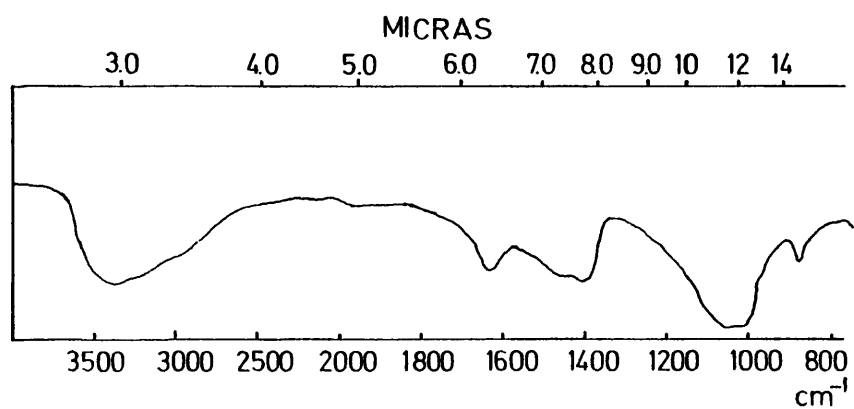
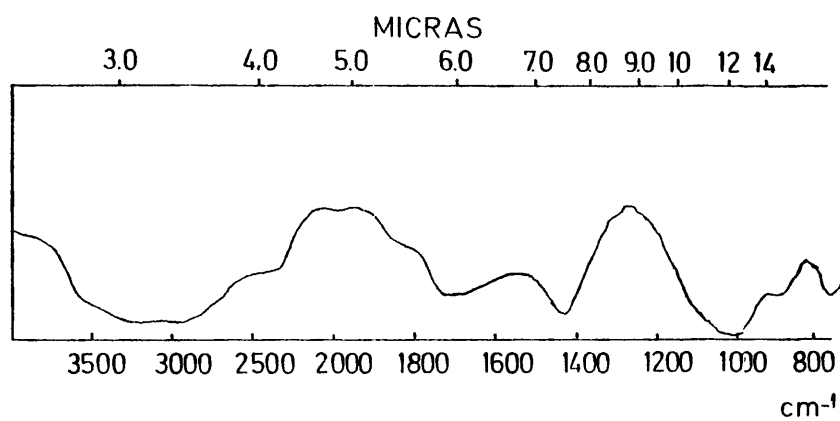


Figura 11
Espectrografia infrarroja de càlculs de fosfato amòric
magnèsico.



Espectrografia infrarroja de càlculs renals de carbonato
càlcico.

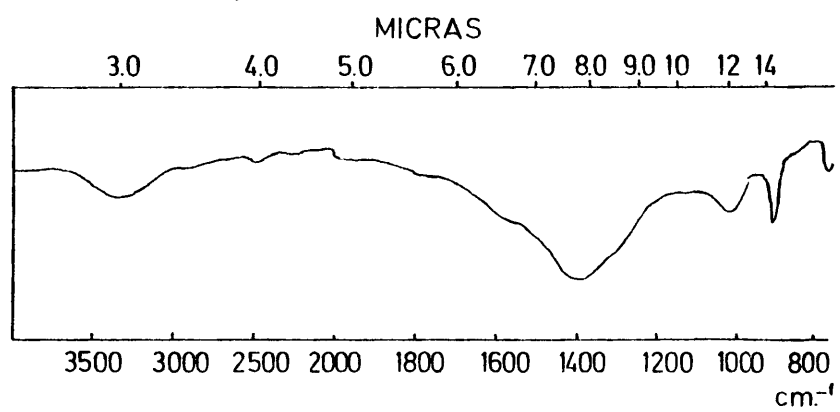
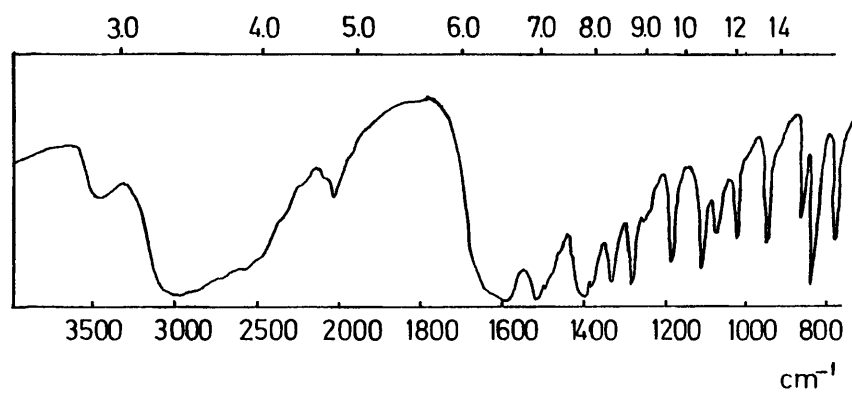


Figura 12

Espectografía infrarroja de cálculos renales de cistina.



III.1.c.- Estudio y clasificación de los diferentes espectros de radiación infrarroja.

La espectrografía del oxalato, es diferenciable en dos tipos mayorita-rios: oxalato cálcico mono y dihidrato (figura 9).

Las diferencias entre ellas están situadas en las bandas cercanas a 1315, 3600, 300, 960, 880 y 800 cm^{-1} .

El oxalato cálcico monohidrato, origina una banda bien definida de intensidad media a 665 cm^{-1} , la cual está ausente en el dihidrato. Asimismo, las bandas cercanas a 520 y 780 cm^{-1} , son más acentuadas en el mono que en el dihdrato.

La espectrografía de los cálculos de Fosfocarbonato cálcico (figura 10), es relativamente simple, siendo de interés las bandas cercanas a 1410 y 1470 cm^{-1} , que tienen dos mínimos, a diferencia del Fosfato amónico-magnésico (figura 11) que sólo tiene uno, pero, en éste último, hay un cambio brusco de la pendiente en la zona 2600 cm^{-1} .

Los cálculos de carbonato cálcico (figura 11), a 880 cm^{-1} , muestran espectrográficamente una banda de tensión que también aparece en los cálculos de fosfocarbonato cálcico (figura 10).

Hay que reseñar que los cálculos de Fosfocarbonato cálcico y Fosfato amónico-magnésico, no son nunca de gran pureza, pero sí tienen compuestos mayori-tarios de uno u otro.

La espectrografía del Acido úrico, corresponde a la figura 10. Su explicación, banda por banda, no tiene demasiado interés, pero hay que reseñar que el ácido úrico posee un espectro infrarrojo capaz de solapar cantidades de oxalato cálcico inferiores al 50%, si no se observa con gran detalle la zona de 1300 cm^{-1} . Por otro lado, y a causa de la baja frecuencia y falso parecido, puede

de confundirse con el espectro de la Cistina (figura 12).

III. 2.- Análisis químicos cuantitativos.

De los 214 cálculos analizados correspondientes al mismo número de enfermos, que constituyen el material de esta tesis, 15 fueron estudiados por el procedimiento químico, con la metodología descrita por ESTEBAN, CIFUENTES y RAPADO (38). En estos casos sólo se utilizó una parte de cada cálculo para su estudio químico, empleando el resto para su estudio con espectrografía de rayos infrarrojos.

Este procedimiento es, sin duda, el más elemental en el análisis de los cálculos urinarios, presentando la ventaja de su sencillez y bajo costo, pero tiene el inconveniente de determinar elementos y radicales aniónicos aislados, sin informarnos a quiénes están unidos o cuál es la estructura del cálculo.

No obstante, y a pesar de sus limitaciones, el análisis químico cualitativo puede informarnos sobre cuáles son los componentes del cálculo y diferenciar entre la composición de la masa principal y la corteza.

Puede ser muy útil e indispensable en aquellos sitios donde no se dispone de otros medios más exactos y siempre será preferible contar con una técnica química, aunque sea elemental, a no contar con ninguna.

Por extraño que parezca, no siempre se estudian los cálculos urinarios, ni se extraen sus consecuencias cuando se hace, tal vez por pensar que no existe relación directa entre la composición, estructura y formación de esta litiasis.

La técnica ha sido realizada en el Laboratorio de Urolitiasis del Departamento de Urología del Centro de Especialidades "Ramón y Cajal", por el Dr. Avila, utilizando los siguientes reactivos:

- Ácido úrico y uratos: reacción de la murexida T.
- Oxalatos: reacción de la resorcina.
- Amonio: reactivo de Nessler.
- Calcio: oxalato amónico.
- Fósforo: molibdato sódico.
- Magnesio: amarillo Titan y sosa.
- Carbonato: ácido clorhídrico e Hidróxido de bario.

Por consiguiente, podemos decir que el análisis químico, utilizado hasta hace varios años en España como método único para el estudio de los cálculos, sólo nos informa parcialmente de la composición del mismo, pero no pone de manifiesto algo tan importante como es su estructura y no puede diferenciar, por citar algunos ejemplos, entre los distintos tipos de fosfato cálcico, entre el oxalato cálcico mono y dihidrato, ni tampoco diferencia el urato amónico. Además, no dispone de un registro gráfico como otras técnicas.

III.3.- Estudio de láminas delgadas o cortes finos de cálculos con el microscopio de luz polarizada.

Fue empleado este método por primera vez por ULTMANN (145) en Viena, en 1883. Posteriormente, ORD y SHATTOCK (100) en 1895, estudiaron el oxalato cálcico. PILLET (107) en 1927, comenzó a analizar todos los cálculos urinarios, presentando comunicaciones sobre la estructura de los diferentes tipos. En 1947, PRIEN (112) hace una de las aportaciones más importantes al estudio de la composición y estructura cristalina de los cálculos urinarios con luz polarizada.

El pionero de su uso en España fue GUILLER CAVERO (49) (50), siendo sus principales precursores SOMACARRERA (133) y CIFUENTES DELATTE (22).

La técnica consiste en el estudio de un corte fino del cálculo mediante

luz polarizada, reconociendo fácilmente con experiencia la composición de cada una de las capas del cálculo, apreciando su morfología y estructura cristalina.

La preparación de nuestras láminas ha sido hecha en el Departamento de Mineralogía de la Junta de Energía Nuclear, restando trozos del cálculo para su posterior estudio con infrarrojos y habiendo realizado este estudio sólo en casos especiales.

¿Cómo son las imágenes de estas láminas delgadas vistas con microscopio de polarización? En las fotografías 13 a 27, mostramos ejemplos de algunas sustancias, con sus patrones morfológicos más habituales, que nos hablan, no sólo de su composición, sino, incluso, de su génesis y desarrollo. La fotografía 13, nos enseña un campo óptico de una lámina delgada, vista con luz natural, es decir sin cruzar los "nicos". En la fotografía 14 vemos el mismo campo óptico, pero observado con los "nicos" cruzados, ambas imágenes corresponde a un cálculo de oxalato cálcico monohidrato, distribuyéndose las capas en forma de bóveda. Las fotografías 15 y 16 muestran la misma distribución a mayor aumento, con y sin luz polarizada. La fotografía 17, muestra un cálculo de oxalato cálcico monohidrato, con una estructura muy bien ordenada disponiéndose alrededor de una parte central, una serie de capas concéntricas, alternantes. En la imagen 18 apreciamos la forma microcristalina del oxalato cálcico monohidrato. Las fotografías 19 y 20, nos enseñan un campo óptico, sin cruzar los nicos y cruzándolos, pudiendo distinguir con nitidez unos cristales de gran colorido, romboidales o en punta de lanza, característicos del oxalato cálcico dihidrato.

En las fotografías 21 y 22, vemos microesférulas, correspondientes a una "lechada de cal", formadas por carbonato de apatita, vistas con y sin luz polarizada. El ácido úrico, presenta un color amarillo, acaramelado, como puede



FOTOGRAFIA 13. Macro-microfotografia de un cálculo
de oxalato cálcico monohidrato (40x).



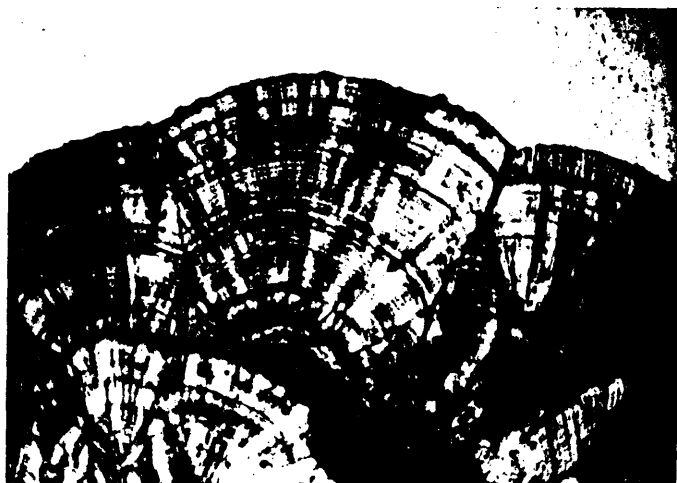
FOTOGRAFIA 14. El mismo campo óptico que en la Fbto 13, pero observado con los nicoles cruzados (40x).



FOTOGRAFIA 15. Macro-microfotografía de un cálculo de oxalato cálcico monohidrato (75x).



FOTOGRAFIA 16. El mismo campo óptico que en la Foto 15,
pero con los nicoles cruzados. (75x).



FOTOGRAFIA 47. Macro-microfotografía de un cálculo de oxalato cálcico monohidrato (40x).



FOTOGRAFIA 18. Cálculo de oxalato cálcico monohidrato.

Forma de microcristales (75x).



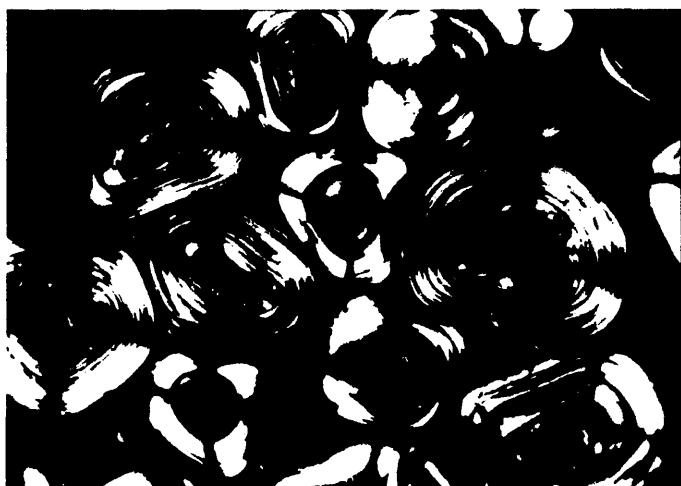
FOTOGRAFIA 19. Macro-microfotografía de un cálculo de oxalato cálcico dihidrato, Nícoles sin cruzar (40x).



FOTOGRAFIA 20. Cálculo de oxalato cálcico dihidrato. Nícoles cruzados (40x).



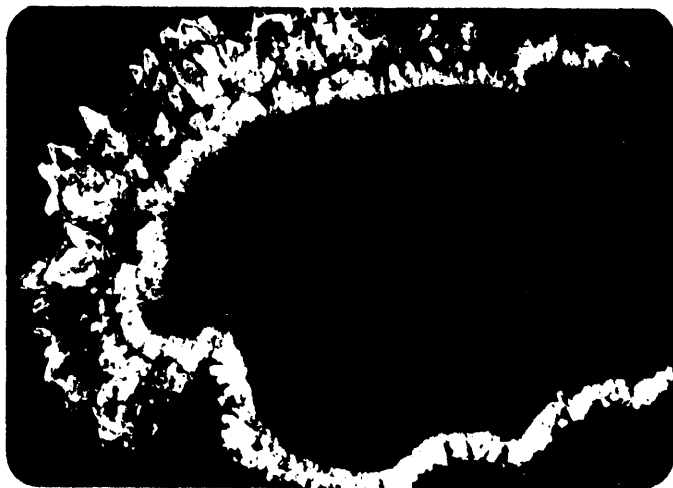
FOTOGRAFIA 21. Macro-microfotografía de carbonato de apatita, en forma de microesférulas, correspondientes a lechada de cal (40x).



FOTOGRAFIA 22. Microesférulas de lechada de
cal. Nícoles cruzados (40x).



FOTOGRAFIA 23. Macro-microfotografia correspondiente
a cálculo de ácido úrico. Nícoles cruzados (40x).



FOTOGRAFIA 24. Macro-microfotografía de un cálculo cuyo núcleo esta formado por ácido úrico y la corteza por oxalato cálcico (40x).



FOTOGRAFIA 25. Macro-microfotografía de un cálculo de fosfato amómico-magnésico (40x).



FOTOGRAFIA 26. Macro-microfotografía de un cálculo
de fosfato amónico-magnésico (40x)



FOTOGRAFIA 27. Cálculo de fosfato amónico-magnésico

Nicoles cruzados (40x).

verse en la fotografía 23. Los cálculos de fosfato amónico magnésico, con y sin luz polarizada, pueden verse en las imágenes 24, 25, 26 y 27.

III.4.- Microscopio electrónico de barrido.

Las características de un microscopio son su capacidad de aumento y su poder de resolución o poder separador. El primero viene determinado por las peculiaridades de su sistema óptico, concretamente por los valores de las distancias focales de las lentes objetivo y ocular (3).

El poder separador de los detalles de un objeto, está íntimamente ligado a la longitud de onda de la luz que se utiliza para iluminar, de tal modo, que cuanto menor sea ésta, mayor es la capacidad de separación de dos puntos. Como la longitud de onda asociada a los electrones es miles de veces menor que la de la luz visible, el poder separador o poder de resolución de los sistemas que utiliza la óptica electrónica, es miles de veces superior a aquellos que utiliza la luz visible.

El microscopio electrónico de barrido emplea un pequeño rayo de electrones que barre la superficie del objeto como si lo palpase y que, en cierto modo, puede compararse al microscopio de luz refleja, utilizado en la observación de la superficie de materiales opacos.

Con el microscopio electrónico de barrido, hemos visto cálculos de oxalato cálcico, para verificar si estaban formados por el componente mono o dihidrato. En las fotografías 28, 29 y 30, vemos el estudio realizado a un cálculo de oxalato cálcico dihidrato y carbonato de apatita. A 2000 aumentos podemos observar la formación en capas del cálculo y cristales romboidales en su superficie, que se ven más claramente en la fotografía a 6000 aumentos, y junto a estas estructuras existen unas formaciones redondeadas de carbonato de apatita.

En ningún caso hemos utilizado la técnica de difracción de rayos X (137), como método de análisis de cálculos, por lo cual, carecemos de experiencia.



FOTOGRAFIA 28. Aspecto al M.E. de un cálculo de carbonato de apatita con cristales de oxalato cálcico dihidrato en su superficie (2000x).



FOTOGRAFIA 29. Fotografía al M.E. de cristales correspondientes a oxalato cálcico dihidrato (12000x).



FOTOGRAFIA. 30. Microesférulas de carbonato de apatita (12000x).

IV.- PARTE EXPERIMENTAL

IV.1.- INTRODUCCION

El propósito de este estudio es comprobar "in vitro", la acción del ácido úrico sobre una solución de oxalato sódico y cloruro cálcico, favoreciendo la nucleación heterogénea en la cristalización del oxalato cálcico.

Esta fase experimental comprende dos tiempos. Uno consiste en la formación de una solución "standard" constituida básicamente por oxalato sódico y cloruro cálcico, a la cual se añaden cantidades crecientes de ácido úrico.

El segundo paso es el estudio mediante microscopía electrónica de los cristales formados y análisis de los componentes de estos cristales con microsonda de energía dispersiva de rayos X.

IV.2.- JUSTIFICACION DEL TRABAJO EXPERIMENTAL.

Recientes observaciones clínicas, han implicado al ácido úrico y al urato sódico en la formación de cálculos de oxalato cálcico, por haber encontrado en los pacientes afectos de este tipo de litiasis niveles elevados de uricosuria (31) (67) (131), así como el hecho de la mayor frecuencia de estos cálculos cálcicos en enfermos gotosos (112).

Asimismo, se ha visto que el tratamiento de estos enfermos con allopurinol, que reduce la producción del ácido úrico por inhibición de la xantino-oxidasa, disminuye, de manera considerable, la formación de cálculos (83).

LONSDALE ((79), ha explicado este hecho de forma teórica, por medio de un crecimiento epitáxico entre los cristales de ácido úrico y los de oxalato cálcico. »

Los únicos trabajos publicados de nucleación heterogénea "in vitro" que

hemos encontrado con estudios mediante métodos isotópicos, han sido los de reciente realización por COE (25), MEYER (92) y PACK (103).

Consisten en preparar una solución conteniendo oxalato sódico marcado con C_{14} y cloruro cálcico, como productos básicos. Esta solución se pasa por un filtro y se mide la radioactividad del líquido filtrado. Posteriormente, a la solución anteriormente mencionada, se añade ácido úrico y/o urato sódico en varias proporciones, determinando, nuevamente, la radioactividad del filtrado.

Mediante este experimento, observaron que la radiación disminuía en el filtrado de forma considerable cuando se añadían ácido úrico y/o urato sódico, por lo cual, dedujeron que habían aumentado los cristales depositados en el filtro.

A esta experiencia, sin embargo, se le puede plantear una objeción, y es que no analiza el material depositado en el filtro, valorando solamente las diferencias en la concentración del radioelemento.

Basados en los anteriores trabajos "in vitro", el estudio experimental que hemos realizado pretende alcanzar, mediante el método cristalográfico por microscopía electrónica del filtro los siguientes objetivos:

1) Estudio de los cristales formados mezclando soluciones de oxalato sódico y cloruro cálcico, mediante microscopía electrónica.

2) Estudio de los cristales formados, añadiendo a la anterior solución ácido úrico en diversas proporciones, mediante microscopía electrónica.

3) Verificar cuáles son los componentes del cristal así formado, mediante una microsonda de energía dispersiva de rayos X.

IV.3.- MATERIAL.

- Oxalato sódico.
- Acido dietilbarbitúrico.
- Tampón acetato.
- Cloruro potásico.
- Cloruro cálcico.
- Acido úrico.
- Calentador de agua.
- Filtros millipore de 0.65 micras.
- Balanza de precisión.
- Microscopio electrónico HITACHI S-500 (Scanning).
- Evaporador HITACHI - HUS - 5 G B: para recubrir las muestras del filtro.
- Microsonda de energía dispersiva de rayos X, marca KEVEX.

IV.4.- MÉTODOS.

Esta experiencia se ha realizado en el Laboratorio de Urología del Centro de Especialidades "Ramón y Cajal", dependiente del Departamento de Urología que dirige el Prof. C. Romero Aguirre y ha sido llevada a cabo por el Doctorando, con la colaboración del Dr. E. García Cuerpo.

Se han seguido varios pasos en la metodología, que vamos a definir consecutivamente:

IV. 4.a.- Preparación de la solución A:

Se disuelven en un litro de agua destilada, 53'6 mg. de oxalato sódico (400 M), 921 mg. de ácido dietilbarbitúrico (5'0 mM), 492'2 de tampón acetato

(6'0 mM) y el ClK suficiente para conseguir una fuerza iónica de la solución de 0'15 (10'73 gr.), según la fórmula:

$$\text{Fuerza Iónica} = 1/2 \quad (\text{concentración de cada ión} \times \text{carga}^2)$$

$$\text{Fuerza Iónica del oxalato sódico: } 0'0004 \times 2^2 + 0'0004 \times 2^2 \times 1^2 = 0'0024.$$

$$\text{Fuerza Iónica del ácido barbitúrico} = 0'005 \times 1^2 = 0'005.$$

$$\text{Fuerza Iónica del acetato sódico} = 0'006 \times 1^2 + 0'006 \times 1^2 = 0'012.$$

Esta solución se mezcla, calentándola a 37°, durante veinte minutos.

IV.4.b.- Preparación de la solución B:

Se disuelve en un litro de agua destilada, 1470 mg. de cloruro cálcico (10 mM), 921 mg. de ácido dietilbarbitúrico (5'0 mM), 492'2 mg. de tampón acetato (6'0 mM) y 7'42 gr. de ClK hasta conseguir la misma fuerza iónica de la solución anterior (0'15).

Esta solución se mezcla igualmente, calentándola a 37°

IV.4.c.- Preparación de solución en fase sólida:

Se prepara ácido úrico 0'1 mM, disolviendo en un litro de agua destilada, un total de ácido úrico de 16'8 mg.

Asimismo, preparamos otra solución más concentrada en ácido úrico (2'5 mM), constituida por 420 mg. de éste disueltos en un litro de agua destilada.

Llamaremos "solución standard" a la resultante de la Solución A más la Solución B. El pH de esta nueva solución es de 6'3.

IV.4.d.- Métodos de cristalización con "solución standard":

Para el estudio de cristalización de esta solución, hemos utilizado tres

modelos diferentes. De cada uno de estos modelos hemos realizado dos experimentos:

Primera modelo: calentamiento de la solución al Baño María, durante 20 minutos, a una temperatura de 37° C.

Segundo modelo: calentamiento de la solución al Baño María durante 40 minutos, a una temperatura de 37° C.

Tercer modelo: calentamiento de la solución al Baño María, durante 60 minutos, a una temperatura de 37° C.

Una vez calentadas las soluciones a la misma temperatura, pero con los diferentes tiempos reseñados anteriormente, se han tomado muestras aliquotas de 5 ml. y se han filtrado con un filtro Millipore de 0'65 micras.

Posteriormente, cada filtro ha sido estudiado con el microscopio electrónico.

IV.4.e.- Estudio de cristalización añadiendo "fase sólida":

El estudio de cristalización, añadiendo "fase sólida" a la solución "standard", se ha desarrollado con las dos pautas siguientes:

Primer modelo: se consigue añadiendo a la solución "standard" ácido úrico al 0'1 mM.

La solución resultante tiene un pH de 6 y se ha incubado durante 20 minutos, a una temperatura de 37° C.

Posteriormente, esta solución se filtra, en filtros Millipore de 0'65 micras, mediante muestras aliquotas de 5 ml. Este filtro es estudiado posteriormente con el microscopio electrónico.

Segundo modelo: es obtenido al añadir a la solución "standard", ácido úrico al 2'5 mM.

La solución resultante tiene un pH de 5'9 y se ha incubado calentándola al Baño María durante 20 minutos, a una temperatura de 37° C.

Asimismo, muestras de esta solución, se han filtrado y el filtro se ha estudiado con el microscopio electrónico.

IV.4.f.- Preparación del filtro:

Una vez hemos realizado la filtración de muestras aliquotas de las soluciones, se recoge el filtro y se cortan de la zona central de éste dos muestras de unos 4mm. de tamaño, cuidando de marcar la zona superior según la dirección del líquido filtrado, donde se han depositado los cristales.

Posteriormente, esta muestra se deposita en un portaobjetos de microscopio electrónico y se cubre con otro.

Para el análisis espectroscópico se ha utilizado un portaobjetos de grafito y se ha recubierto de carbón.

La intensidad del filamento es de 10 Amperes.

IV.4.g.- Estudio con microscopio electrónico:

Parámetros: observación microscópica 20 Kv.

observación espectroscópica 10 Kv. de excitación.

IV.4.h.- Estudio de la muestra con microsonda de energía dispersiva de rayos X:

Detector de Silicio dopado con Litio, de 10 mm² de superficie.

Tiempo de adquisición: 200 segundos.

Electronvoltios/canal = 10 ev/canal.

Distancia de la sonda a la muestra: aproximadamente 13 mm.

Tiempo muerto (Dead Time) = 10%

Los procedimientos f, g y h, fueron realizados a petición del Doctorando, por el Dr. Martínez Ruiz, físico del Departamento de Biomateriales dependiente del Prof. Palacios Carvajal.

CAPITULO TERCERO

RESULTADOS

I.- INTRODUCCION

En este capítulo vamos a exponer los resultados obtenidos en el estudio de los protocolos de 214 pacientes litiasicos recidivantes que, como mencionamos en el anterior capítulo, constituyen la totalidad del material clínico.

Para conseguir mayor claridad y una más fácil comprensión de los hallazgos, fragmentaremos la exposición en una serie de apartados, en los que se estudiarán diversos aspectos de la litiasis renal en general y, posteriormente, las alteraciones específicas del ácido úrico urinario en las litiasis cálcicas en particular, que son el motivo de esta tesis.

II.- NUMERO DE ENFERMOS, SEXO Y EDAD

El número de enfermos estudiados, con la peculiaridad de ser portadores de litiasis recidivante, es de 214, de los cuales 97 (45%) corresponden al se xo masculino y 117 (55%) al femenino (figuras 13 y 14).

El mínimo de edad es de 8 años y el máximo de 80, correspondiendo la me dia a 43'67 años, con una "desviación standard" de 15'32 (figura 15). En las décadas cuarta y quinta, es donde, con mayor frecuencia, aparecen los cálcu- los.

Figura 13

LITIASICOS ESTUDIADOS

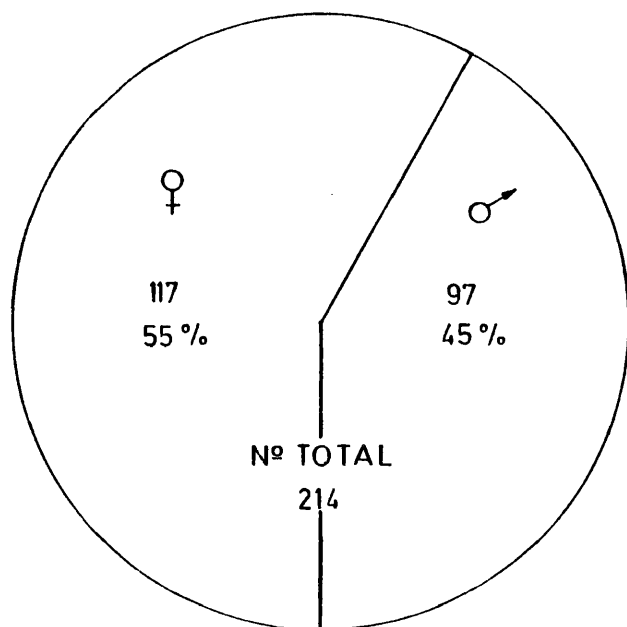


Figura 14

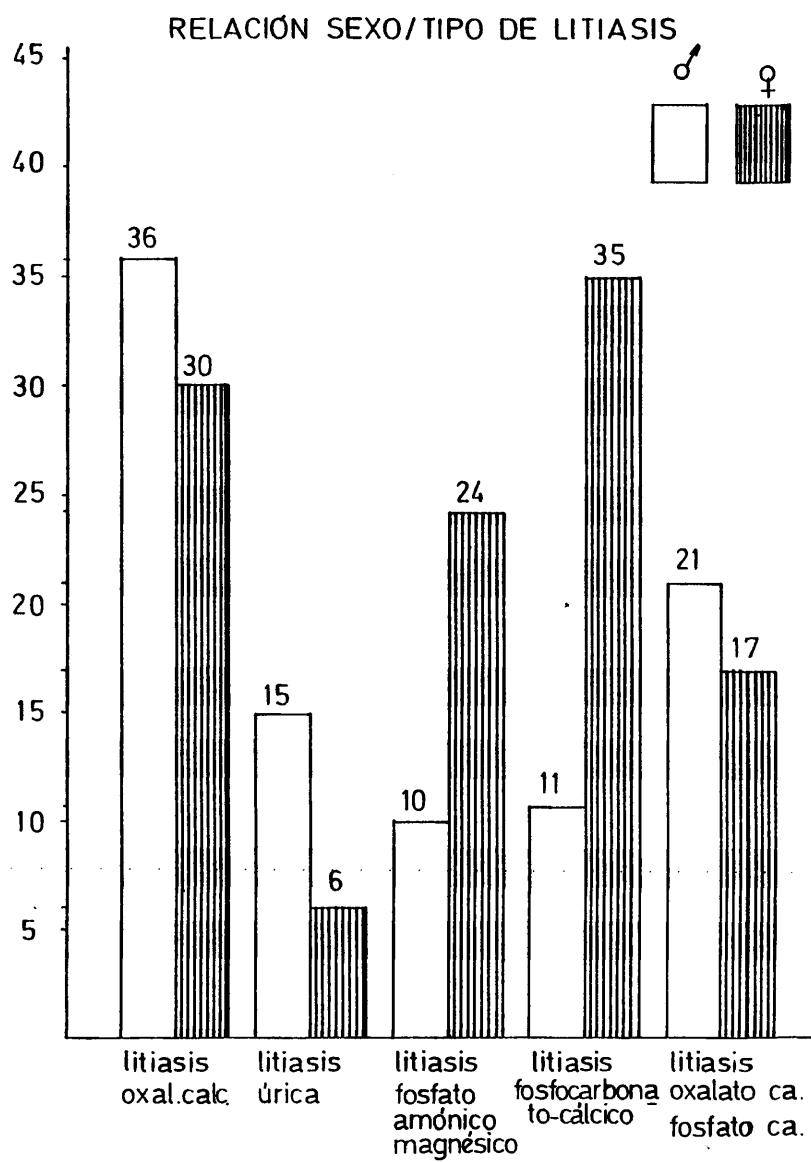
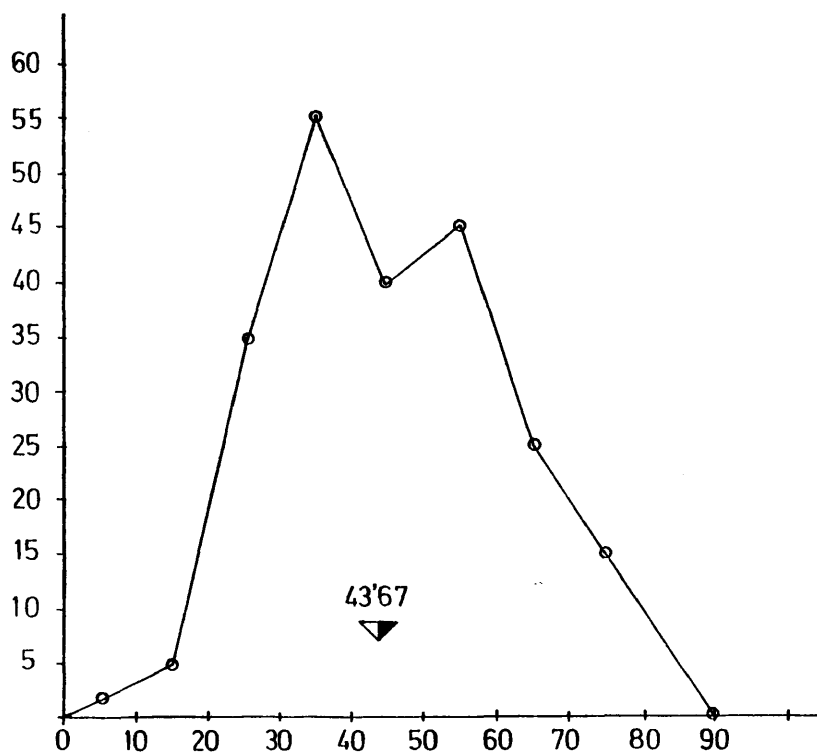


Figura 15

Distribución por edades.



III.- COMPOSICION DE LOS CALCULOS

De los 214 enfermos analizamos los cálculos de 209 en nuestro Laboratorio. Los cinco restantes, traían información sobre el componente de su litiasis en el momento del estudio. Los cálculos se obtuvieron, bien por expulsión o bien por extracción quirúrgica.

La litiasis analizada (Tabla II), corresponde a los siguiente grupos:

A.- Oxalato cálcico, se encontró en 66 pacientes (30%). Dentro de este grupo fue más frecuente el oxalato cálcico monohidrato, que estuvo presente en 58 casos, mientras que en 8 ocasiones fueron de oxalato cálcico dihidrato.

B.- En 38 pacientes los cálculos estaban formados por oxalato cálcico más fosfato cálcico, que corresponde a un 17'75% de todas las concreciones.

C.- En 46 ocasiones la composición del cálculo fue de fosfocarbonato cálcico (21'49%).

Por tanto, el número total de cálculos con contenido cálcico fue de 150, que corresponde al 71'9% de la totalidad.

D.- Los cálculos que estaban compuestos de ácido úrico fueron 21 y 1 de urato sódico, representando una incidencia del 9'81% sobre la totalidad.

E.- El fosfato amónico-magnésico se encontró en 34 muestras, lo cual representa un 16'82%.

F.- Los cálculos formados por cistina fueron 3, o sea, un 1'4%.

Esta muestra de cálculos de pacientes con litiasis recidivante, es similar a la estadística general de todas las piedras analizadas en el Centro de Especialidades "Ramón y Cajal", durante el mismo periodo que comprende desde 1977 a 1980, como a continuación exponemos. Durante es tiempo se han analiza-

TABLA IICOMPOSICION DE LOS CALCULOS

1.- GRUPO DEL OXALATO CALCICO.....	66
- Oxalato cálcico monohidrato.....	58
- Oxalato cálcico dihidrato.....	8
2.- GRUPO DEL FOSFOCARBONATO CALCICO.....	46
- Puros.....	45
- Más Oxalato cálcico.....	1
3.- GRUPO DEL FOSFATO AMONICO-MAGNESICO.....	34
- Puros.....	32
- Mixtos.....	2
4.- GRUPO DEL ACIDO URICO.....	22
- Puros.....	18
- Urato sódico.....	1
- Mixtos.....	3
5.- GRUPO DEL OXALATO CALCICO MAS FOSFATO CALCICO.....	38
- Puros.....	35
- Mixtos.....	3
6.- GRUPO DE LA CISTINA.....	3



1.000 cálculos, estando formados por los siguientes compuestos:

- Grupo del oxalato cálcico..... 534 (53'6%)
- Grupo del fosfato cálcico apatítico..... 131 (13%)
- Grupo del ácido úrico..... 127 (12'7%)
- Grupo del fosfato amónico-magnésico..... 143 (14'3%)
- Grupo de la cistina..... 7 (0'7%)
- Mixtos de ácido úrico..... 30 (3%)
- Misceláneos..... 23 (2'3%)

La discrepancia de porcentajes más llamativa entre la serie corta y la global, es la correspondiente al grupo del oxalato cálcico. En la serie parcial representa un 32'7% y en la global un 53'6%. Esta diferencia es debida a que en la primera serie, motivo de estudio de esta tesis, sólo se revisaron protolos de enfermos. Así pues, aunque un paciente haya expulsado varios cálculos de oxalato cálcico, sólo cuenta la composición de uno de ellos, sin embargo, en la serie global se estudian el total de cálculos analizados que llegaron al Laboratorio de Urolitiasis.

Otro motivo de diferencias en las dos estadísticas es que, movidos por un especial interés en el estudio de los cálculos coraliformes, hemos realizado balances metabólicos en los pacientes portadores de este tipo de litiasis, por lo cual, los cálculos de fosfato amónico-magnésico y fosfocarbonato cálcico, son más frecuentes porcentualmente en la serie parcial que en la global.

Asimismo, en el grupo total no se han integrado los cálculos de oxalato cálcico más fosfato cálcico, sino que, dependiendo de la cantidad de uno y de otro, se han incluido en uno u otro grupo, es decir en el del oxalato o en el del fosfato cálcico.

Los cálculos de ácido úrico son menos frecuentes en la serie parcial que en la total, debido a la escasez de estudios metabólicos realizados en este grupo, motivado porque estos pacientes, una vez conocida la composición del cálculo, son puestos inmediatamente en tratamiento con alcalinizantes urinarios para evitar recidiva. Esta terapéutica falsea las determinaciones analíticas, siendo éstas, en la mayoría de los casos, de poco valor.

IV.- INFECCION URINARIA

La infección urinaria se encontró en 52 casos, siendo el agente más frecuente el *Proteus* (32 muestras), seguido del *E. Coli*, presente en la orina de 20 enfermos.

Vamos a analizar a continuación, la aparición de infecciones dependiendo de la composición de los cálculos.

IV.1.- Grupo del oxalato cálcico:

Con poca frecuencia hemos encontrado infección urinaria, sólo detectada en 4 de 66 enfermos de este grupo (6%), siendo el agente causal el *E. Coli* en 3 ocasiones y un *Proteus* en una.

IV.2.- Grupo del oxalato cálcico más fosfato cálcico:

De los 38 enfermos con este tipo de litiasis, apareció infección urinaria en 4 de ellos (10'4%). El agente infeccioso fue, en una ocasión *E. Coli*, y en el resto, un *Proteus*.

IV.3.- Grupo del fosfocarbonato cálcico:

Se encontraron cultivos de orina positivos en 21 de los 46 pacientes estudiados (44%), con *E. Coli* en 11 y *Proteus* en 10 casos.

IV.4.- Grupo del ácido úrico:

Detectamos infección urinaria en 4 de los 22 pacientes (18%). En 3 casos fue producida por *E. Coli* y en 1 por *Proteus*.

IV.5.- Grupo del fosfato amónico-magnésico:

De 34 enfermos estudiados con cálculos de fosfato amónico-magnésico, se ha encontrado infección en la orina en 19 muestras (55'5%), con crecimiento de

E. Coli en 2 ocasiones y en 17 de Proteus.

Conclusiones parciales:

1.- En los enfermos estudiados, la única litiasis urinaria que no se acompaña de infección fue la cistínica.

2.- El agente causal más frecuente en las infecciones urinarias de los individuos litiásicos, es el Proteus.

3.- La litiasis en la que la infección urinaria aparece con mayor frecuencia, después de la cistínica, es la oxalocálcica. Por el contrario, el mayor porcentaje de orinas infectadas aparece en la litiasis de fosfato amónico-magnésico.

4.- El 23% de los enfermos con litiasis urinaria recidivante, tienen cultivos de orina positivos.

V.- ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS PACIENTES CON LITIASIS OXALOCALCICA

El número de casos estudiados con este tipo de litiasis fue de 66, que corresponde al 30'8% de la totalidad.

La distribución por sexos es de 36 hombres (54'5%) y 30 mujeres (45'4%) siendo, por tanto, más frecuente este tipo de litiasis en el sexo masculino.

Por edades, predomina en la 4ª y 5ª décadas de la vida, como se ve en la figura 16. La edad media de los enfermos es de 46'1 años.

Se apreció infección urinaria en 4 enfermos, producida, en 3 de ellos, por E. Coli y en 1 por Proteus, como ya se expuso en el anterior apartado.

Las alteraciones metabólicas que encontramos en estos pacientes han sido (Tabla III):

V.1.- Alteraciones del Calcio:

Hipercalcemia se objetivó en un caso (1'51%). En 22 enfermos (33'3%) se encontró una hipercalcemia.

V.2.- Alteraciones del Fósforo:

Hubo hipofosforemia en 2 pacientes e hiperfosfaturia en otros 2, representando ambos en conjunto un porcentaje del 3%.

V.3.- Alteraciones del ácido oxálico:

Encontramos un aumento del ácido oxálico en la orina de 16 enfermos (24'24%)

V.4.- Alteraciones del Magnesio:

La disminución del Magnesio urinario, se objetivó en 5 casos (7'57%).

V.5.- Alteración del ácido úrico:

En 7 enfermos (10'6%) se detectó un ácido úrico plasmático elevado. Asimismo

Figura 16

Incidencia según la edad

Litiasis oxalo-cálcica (n=66)

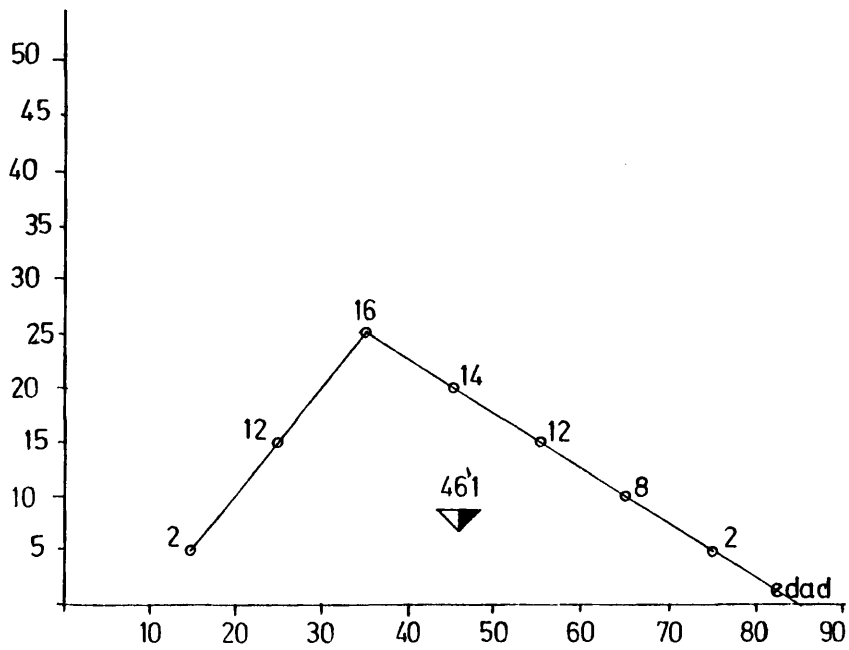


TABLA IIIHALLAZGOS METABOLICOSLITIASIS OXALOCALCICA

pH SUPERIOR A 6'2.....	11 (16'66%)
pH INFERIOR A 5'5.....	2 (3%)
HIPERCALCEMIA.....	1 (1'5%)
HIPERCALCIURIA.....	22 (33'3%)
HIPOFOSFOREMIA.....	2 (3%)
HIPERFOSFATURIA.....	2 (3%)
HIPEROXALURIA.....	16 (24'2%)
HIPOMAGNASURIA.....	5 (7'57%)
HIPERURICEMIA.....	7 (10'6%)
HIPERURICOSURIA.....	29 (43'5%)

mo, estaba aumentado a nivel urinario en 29 pacientes (43'5%).

V.6.- Alteración del pH urinario:

Dos enfermos (3%), tenían un pH urinario inferior a 5'3, mientras que fue superior a 6'2 en 11 muestras (16'6%).

Conclusiones parciales:

- 1.- La alteración más frecuente que presentan los enfermos con litiasis oxalocálcica, es el aumento de ácido úrico en orina (43'5%).
- 2.- La segunda anomalía en frecuencia en estos pacientes, es el aumento del Calcio urinario (33%).
- 3.- Un hecho llamativo al que, por tanto, hay que prestar atención, es el aumento del ácido oxálico urinario. Esta alteración estuvo presente en el 24'2% de nuestros casos.
- 4.- La litiasis oxalocálcica es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. El tanto por ciento de infección urinaria concomitante es muy pequeño.
- 5.- En un paciente, la causa de su litiasis fue un hiperparatiroidismo primario, producido por un adenoma paratiroideo que fue extirpado.

VI.- ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS ENFERMOS CON LITIASIS DE OXALATO MAS FOSFATO CALCICO

Los casos estudiados con cálculos de este tipo, han sido 38 (17'3%), de los cuales 21 pertenecían al sexo masculino (56'7%) y 17 al femenino (43'3%).

Según la edad, se distribuyeron como se muestra en la figura 17, con una media de 43'5 años.

En 4 enfermos encontramos infección urinaria (10'8%), de los cuales, en 3 estaba causada por *Proteus* y en 1 por *E. Coli*.

Los trastornos metabólicos más importantes están reseñados en la Tabla IV, y son los siguientes:

VI.1.- Alteraciones del Calcio:

Hipercalcemia se objetivó en 4 pacientes (10'8%) e hipercalciuria en 20 (54%). El aumento del Calcio plasmático, se ha encontrado en un número más elevado que en el resto de las litiasis, dependiente en su etiología de un adenoma paratiroideo y, por tanto, productor de hiperparatiroidismo en tres enfermos.

Un paciente no aceptó la exploración quirúrgica del cuello, aunque, bioquímicamente, era compatible también con hiperfunción paratiroidea.

Uno de los casos con hiperparatiroidismo primario, será también estudiado en la próxima sección (alteraciones metabólicas de los enfermos con litiasis de fosfocarbonato cálcico), debido a que expulsó varios cálculos compuestos de fosfocarbonato cálcico.

VI.2.- Alteraciones del Fósforo:

Tanto el descenso del fósforo sanguíneo, como el aumento de fosfatos en orina, ha sido encontrado en 4 estudios, coincidentes con los referidos ante-

Figura 17

INCIDENCIA SEGUN LA EDAD

Litiasis de OXALATO-CALCICO + FOSFATO-CALCICO

(N=38)

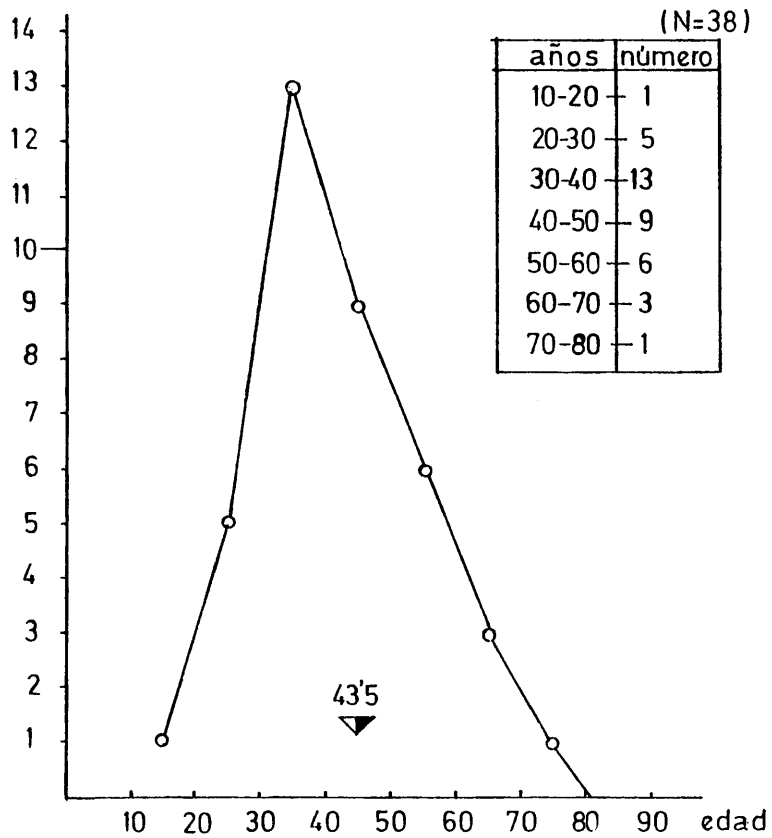


TABLA IV

HALLAZGOS METABOLICOSLITIASIS DE OXALATO CALCICO MAS FOSFATO CALCICO

pH SUPERIOR A 6'2.....	8 (21'6%)
pH INFERIOR A 5'3.....	2 (5'4%)
HIPERCALCEMIA.....	4 (10'8%)
HIPERCALCIURIA.....	20 (54%)
HIPOFOSFOREMIA.....	4 (10'8%)
HIPERFOSFATURIA.....	4 (10'8%)
HIPEROSALURIA.....	6 (16'2%)
HIPOMAGNASURIA.....	2 (5'4%)
HIPERURICEMIA.....	5 (13'5%)
HIPERURICOSURIA.....	20 (54%)

riormente como hiperparatiroidismos primarios.

VI.3.- Alteraciones del ácido oxálico:

El ácido oxálico urinario, estaba incrementado en 6 enfermos (5'4%).

VI.4.- Alteraciones del Magnesio:

En 2 enfermos (5'4%), encontramos disminución del Magnesio urinario.

VI.5.- Alteraciones del ácido úrico:

El ácido úrico en sangre estaba aumentado en 5 casos (13'5%) y en orina se encontró elevado en 20 enfermos, representando la incidencia porcentual más alta de todos los tipos de litiasis (53'7%).

VI.6.- Alteraciones del pH urinario:

El pH urinario fue superior a 6'2 en 8 enfermos e inferior a 5'3 en otros dos.

Conclusiones parciales:

1.- El hiperparatiroidismo primario produce, con mayor frecuencia, este tipo de litiasis, apreciándose en nuestra serie 4 enfermos con expulsión de este tipo de cálculos.

2.- Más de la mitad de los enfermos presentan hiperuricosuria.

3.- Más de la mitad de los pacientes tienen hipercalciuria.

VII.- ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS ENFERMOS CON LITIASIS DE FOSFOCARBONATO.

CALCICO

Los cálculos analizados de este grupo, corresponden a 46 pacientes, que representan un 21'49% de la totalidad.

Con respecto al sexo, 11 eran hombres (23'9%) y 35 mujeres (76%).

La distribución según la edad, puede verse en la figura 18, con una media de 48'2 años.

La coincidencia con infección urinaria en este tipo de litiasis es muy frecuente, encontrándose en 21 enfermos (44'68%). El agente causal, en 10 meses, fue un *Proteus* y, en 11, un *E. Coli*.

Este tipo de litiasis condujo a 6 pacientes a la insuficiencia renal crónica (12'76%).

Las alteraciones metabólicas más importantes, están referidas en la Tabla V, y son las siguientes:

VII.1.- Alteraciones del Calcio:

Hipercalcemia se encontró en dos enfermos, que representan un 4'2% e hiperparatiroidismo en 13 (27'6%). Los dos casos con hipercalcemia, tenían un hiperparatiroidismo primario, producido por un adenoma en una glándula paratiroidea.

VII.2.- Alteraciones del Fósforo:

En los mismos dos pacientes que presentaban hipercalcemia y que como causa tenían un hiperparatiroidismo primario, detectamos hipofosforemia e hiperfosfaturia.

VII.3.- Alteraciones del ácido oxálico:

Cinco enfermos presentaban un ácido oxálico urinario aumentado (10'6%).

Figura 18

INCIDENCIA SEGUN LA EDAD
Litiasis de FOSFOCARBONATO CALCICO (N=46)

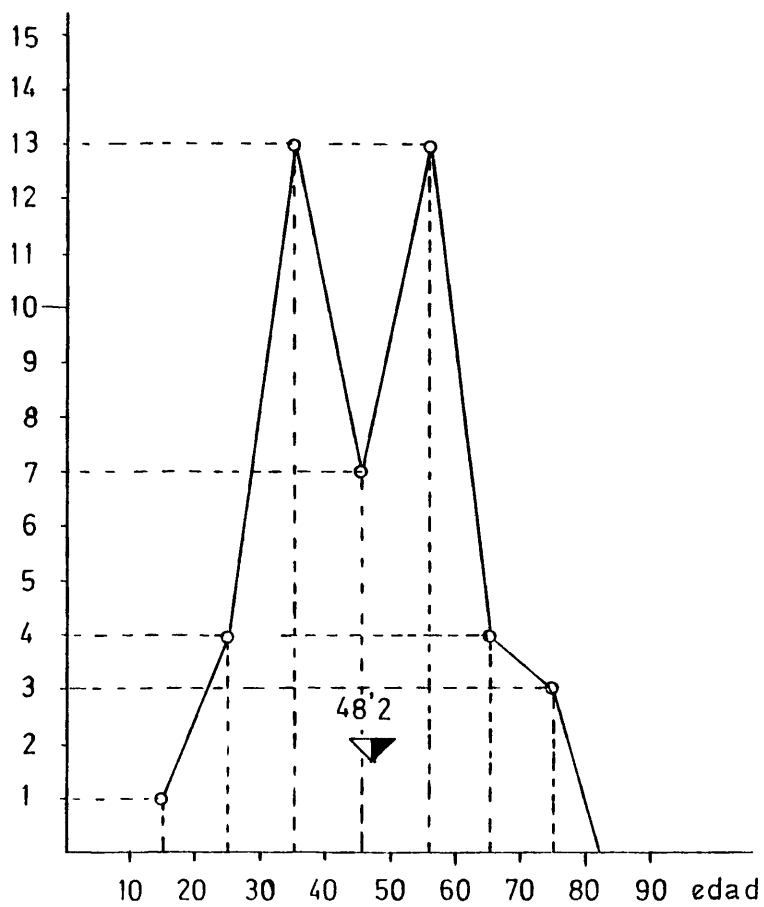


TABLA VHALLAZGOS METABOLICOSLITIASIS DE FOSFOCARBONATO CALCICO

pH SUPERIOR A 6'2.....	18 (38'29%)
HIPERCALCEMIA.....	2 (4'25%)
HIPERCALCIURIA.....	13 (27'65%)
HIPOFOSFOREMIA.....	2 (4'25%)
HIPERFOSFATURIA.....	2 (4'25%)
HIPEROXALURIA.....	5 (10'63%)
HIPOMAGNASURIA.....	8 (17'02%)
HIPERURICEMIA.....	5 (10'63%)
HIPERURICOSURIA.....	14 (30'4%)
+ INFECCION URINARIA.....	21 (44'68%)

VII.4.- Alteraciones del Magnesio:

Encontramos una disminución del Magnesio urinario en 8 casos (17'2%).

VII.5.- Alteraciones del ácido úrico:

El ácido úrico plasmático estaba elevado en 5 estudios (10'6%) y en orina, 14 pacientes tenían hiperuricosuria (30%).

VII.6.- Alteraciones del pH urinario:

El pH urinario fue superior a 6'2 en 18 enfermos (38'3%).

Conclusiones parciales:

1.- La infección urinaria se encuentra en un elevado porcentaje de enfermos con este tipo de litiasis (44'6%).

2.- En nuestra serie es uno de los tipos de cálculos más frecuentes como secundarios a un hiperparatiroidismo primario.

3.- La hiperuricosuria, es una alteración que se detecta con bastante frecuencia (30%).

4.- El pH superior a 6'2, se ha encontrado en un 30% de los enfermos, porcentaje similar al de la presencia de infección urinaria (44%).

VIII.- ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS PACIENTES CON LITIASIS URICA

El número de enfermos que hemos estudiado con litiasis úrica ha sido de 22 (9'8%). De estos, 16 fueron varones (71'4%) y 6 hembras (28'5%).

La distribución según la edad, puede verse en la figura 19, con una edad media de 53'5 años.

Apreciamos infección urinaria en 4 enfermos, de los cuales, en 3 ocasiones estaba producida por E. Coli y en 1 por Proteus.

Las alteraciones metabólicas que hemos encontrado en estos enfermos, han sido las siguientes (Tabla VI):

VIII.1.- Alteraciones del Calcio:

En ningún caso vimos aumento del Calcio plasmático; sin embargo, el Calcio urinario estuvo aumentado en 5 enfermos (23'8%).

VIII.2.- Alteraciones del Fósforo:

El Fósforo sanguíneo se encontró disminuido en 1 paciente y el urinario estaba aumentado en dos.

VIII.3.- Alteraciones del ácido oxálico:

Sólo se encontró hiperoxaluria en un paciente.

VIII.4.- Alteraciones del Magnesio:

El Magnesio urinario se encontró disminuido en 3 enfermos.

VIII.5.- Alteraciones del ácido úrico:

Tanto hiperuricemia como hiperuricosuria, se encontraron en 6 pacientes (28'5%).

Figura 19
INCIDENCIA SEGUN LA EDAD
Litiasis ÚRICA (N=22)

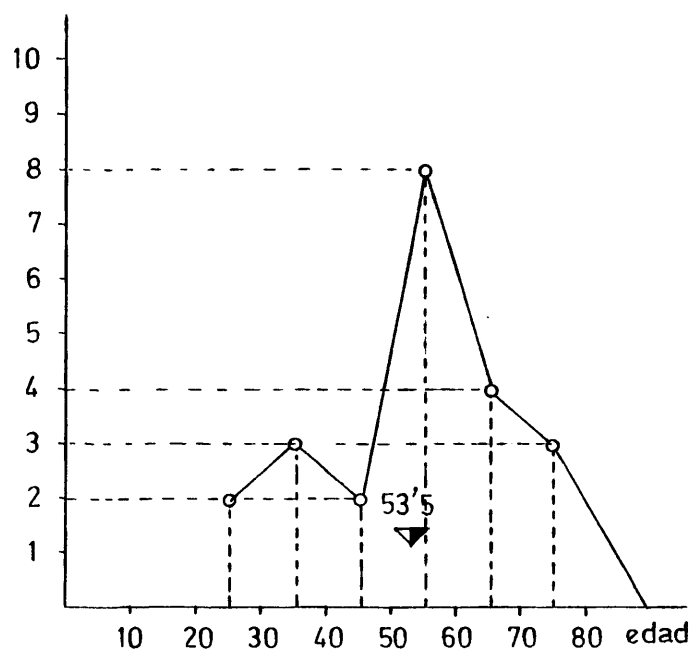


TABLA VI
HALLAZGOS METABOLICOS

LITIASIS URICA

pH INFERIOR A 5'5.....	21 (100%)
HIPERCALCIURIA.....	5 (23'8%)
HIPOFOSFOREMIA.....	1 (4'7%)
HIPERFOSFATURIA.....	2 (9'5%)
HIPEROXALURIA.....	1 (4'7%)
HIPOMAGNASURIA.....	3 (14'2%)
HIPERURICEMIA.....	6 (28'5%)
HIPERURICOSURIA.....	6 (28'5%)

VIII.6.- Alteraciones del pH urinario:

Todos los enfermos con litiasis úrica, tenían un pH marcadamente ácido.

Conclusiones parciales:

- 1.- La alteración más frecuente en los enfermos con litiasis úrica es un pH urinario ácido. Este disturbio es indispensable para que estos cálculos se produzcan.
- 2.- El segundo transtorno más frecuente es la anormalidad en la cifra del ácido úrico, tanto en plasma como en orina.
- 3.- La hiper calciuria ha aparecido en un porcentaje bastante elevado de pacientes (23%).
- 4.- Es llamativo, el descenso del Magnesio urinario en un 14% de los enfermos.

IX.- ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS PACIENTES CON LITIASIS DE FOSFATO AMONICO-MAGNESICO

El número de enfermos estudiados con este tipo de litiasis ha sido de 34 (16'82%); 24 correspondían al sexo femenino (70%) y 10 al masculino (29'4%).

La distribución, según la edad, puede verse en la figura 20, siendo la media de 44 años.

La infección urinaria fue el hallazgo más constante en estos enfermos: 19 de ellos tenían la orina infectada. En 17 casos el agente cultivado fue un *Proteus* y en 2 *E. Coli*. El porcentaje de infección urinaria sobre el total de los pacientes es del 55'5%.

La función renal de 5 enfermos con este tipo de litiasis fue deteriorándose hasta alcanzar un cierto grado de insuficiencia renal.

Las principales alteraciones del balance metabólico que hemos encontrado en estos pacientes son (Tabla VII):

IX.1.- Alteraciones del Calcio:

En ningún caso vimos hipercalcemia y el aumento del Calcio urinario estuvo presente en 10 enfermos (29'4%).

IX.2.- Alteraciones del Fósforo:

Encontramos aumento de los fosfatos urinarios en 3 enfermos (8'8%) e hipofosforemia en uno.

IX.3.- Alteraciones del ácido oxálico:

El ácido oxálico estaba aumentado en la orina de 6 pacientes (17'9%). Este incremento en una litiasis de origen infectiva, resulta muy llamativo.

Figura 20

INCIDENCIA SEGÚN LA EDAD

Litiasis FOSFATO AMÓNICO MAGNÉSICO (N=34)

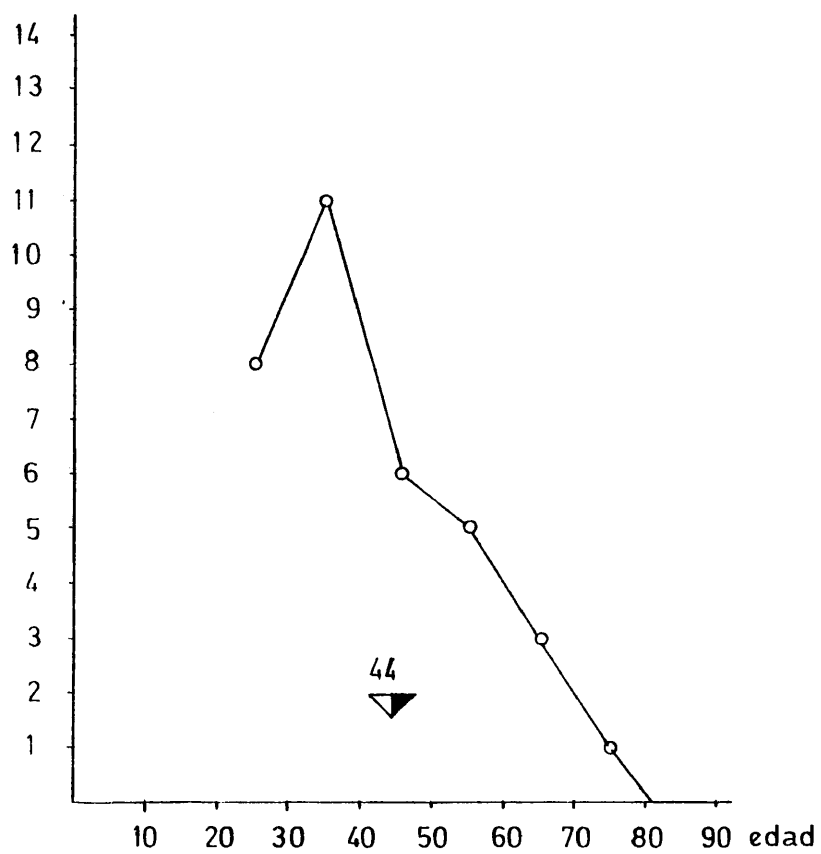


TABLA VIIHALLAZGOS METABOLICOSLITIASIS DE FOSFATO AMONICO-MAGNESICO

pH SUPERIOR A 6'2.....	8 (23'5%)
HIPERCALCIURIA.....	10 (29'4%)
HIPOFOSFOREMIA.....	1 (2'9%)
HIPERFOSFATURIA.....	3 (8'8%)
HIPEROXALURIA.....	6 (17'9%)
HIPOMAGNASURIA.....	4 (11'7%)
HIPERURICEMIA.....	3 (8'8%)
HIPERURICOSURIA.....	11 (32'3%)
* INFECCION URINARIA.....	19 (55'5%)

IX.4.- Alteraciones del Magnesio:

El Magnesio urinario se encontró claramente disminuido en 4 casos (11'7%).

IX.5.- Alteraciones del ácido úrico:

Un aumento del ácido úrico en sangre se detectó en 3 enfermos (8'8%) y en orina, en 11 pacientes (32'3%).

IX.6.- Alteraciones del pH urinario:

Los pH fueron superiores a 6'2 en 8 enfermos (23'5%), lo cual supone un porcentaje alto, probablemente debido al gran número de infecciones urinarias detectadas en estos enfermos.

Conclusiones parciales:

1.- La infección urinaria se encuentra en un porcentaje elevado de casos afectos de este tipo de litiasis (55'5%). El resto de los enfermos con orina estéril, estaban bajo tratamiento antiséptico o antibiótico en el momento de re cogida de la muestra.

2.- La hiperuricosuria es un transtorno frecuente en estos enfermos (32'3%).

3.- El Calcio urinario se encuentra elevado en un porcentaje alto de ca sos (28'75%).

4.- Es llamativa la relativamente alta frecuencia de hiperoxaluria, que hemos encontrado en un 17'9% de los casos.

X.- ALTERACIONES METABOLICAS EN LA LITIASIS CISTINICA

El diagnóstico de litiasis cistínica, viene sugerido por una historia familiar de expulsión de cálculos en enfermos jóvenes.

La mayoría de ellos consultan en la segunda década de la vida, aunque, en un gran porcentaje hayan comenzado a presentar síntomas de litiasis antes de los 15 años.

En esta serie se han incluido 3 enfermos con litiasis cistínica (1'4%), todos ellos pertenecientes al sexo femenino. Previamente a nuestro estudio, habían sido intervenidos para extracción de cálculos renales, sin ser diagnosticados de litiasis cistínica y no habían recibido a continuación un tratamiento adecuado.

La edad era de 16, 18 y 21 años, al ser vistos por primera vez en nuestro Departamento.

En dos ocasiones encontramos alteraciones del metabolismo mineral, con aumento del ácido úrico plasmático y urinario. En todos los enfermos el cultivo de orina fue negativo.

En el estudio de aminoácidos realizado, que puede observarse en las fotografías 31, 32 y 34, destacan en todos ellos un gran aumento de eliminación de los cuatro aminoácidos (cistina, ornitina, lisina y arginina), con 1.031 mg./24 horas en uno de los casos.

Asimismo, llevamos a cabo un estudio familiar de aminoácidos, habiendo descubierto un cistinúrico "silente" no litiásico, correspondiente a un hermano de un enfermo, con eliminaciones diarias de cistina superiores a 600 mg. (fotografía 33) por lo cual se le recomendó un tratamiento adecuado para evitar la formación de cálculos.

CASO 19

ESTUDIO DE AMINOÁCIDOS

	SANGRE (mg%)	ORINA (mg/24 h. /gr. CREATININA)
CISTINA	N.E. ↓ (N 10)	436,3 ↑↑↑ (N --)
ORNITINA	0,93 ↓ (N) (4-16)	23,7 ↑ (N 0-11)
LISINA	2,41 ↓ (N 21-30)	203,5 ↑↑↑ (N 0-16)
ARGININA	2,83 ↓ (N 8-26)	8,77 (N 0-11)
FOSFOSERINA		65,7 ↑
ASPARAGINA	1,72 ↓ (N --)	↓
GLUTAMINA	9,30 ↓ (N 60-100)	(N 43-86)
A. GLUTAMICO		66,7 ↑ (N --)
A. ASPARTICO	0,65 (N INDICIOS)	

FOTOGRAFIA 31. Estudio de aminoácidos en orina.

CASO 2

ESTUDIO AMINOÁCIDOS

	<u>SANGRE</u> (mg%)	<u>ORINA</u> mg/24 h. /gr. Cr.
CISTINA	↓ -- (10)	878,1 ↑↑↑ (--)
ORNITINA	0,89 ↓ (4-16)	242,6 ↑↑↑ (0-11)
LISINA	2,34 ↓ (21-30)	1068,0 ↑↑↑ (0-16)
ARGININA	1,58 ↓ (8-26)	635 ↑↑↑ (0-11)
TAURINA	1,17 ↓ (6,3)	316,5 ↑↑↑ (27-180)
SERINA	1,90 ↓ (7-20)	10,9 ↓ (25-60)
GLUTAMINA	10,60 ↓ (M --)	1,9 ↓
ASPARAGINA	2,18 (N 60-100)	--- (43-88)
ALANINA	4,38 ↓ (N 20-40)	39,9 (25)

FOTOGRAFIA 32. Estudio de aminoácidos en orina.

HERMANO CASO Nº 2 (10 AÑOS)

ESTUDIO AMINOACIDOS

	SANGRE (mg%)	ORINA (mg/24 h./gr.CREATI.)
CISTINA	1,45 " ↓	673,9 ↑↑↑
ORNITINA	0,76 " ↓	292,7 ↑↑↑
LISINA	1,86 " ↓	FUERA ESCALA ↑↑↑
ARGININA	1,47 " ↓	511,4 ↑↑↑

FOTOGRAFIA 33. Estudio de aminoácidos en orina.

CASO Nº 3

ESTUDIO AMINOACIDOS

	SANGRE mg%	ORINA mg/24 h./gr. CREATININA
CISTINA	2,10 ↓ (10)	1031,2 ↑↑↑ (—)
ORNITINA	1,79 ↓ (4-16)	72 " (0-11)
LISINA	1,96 ↓ (21-30)	677,5 ↑↑↑ (0-16)
ARGININA	0,12 ↓ (8-26)	418,1 ↑↑↑ (0-11)
GLUTAMINA	3,6 ↓ (61-100)	AUSENTES (50)
ASPARRAGINA	1,34	
TIROSINA	0,67 ↓ (9,1)	AUSENTE (19)
FENILALANINA	0,79 ↓ (9,5)	AUSENTE (13)

FOTOGRAFIA 34. Estudio de aminoácidos en orina.

XI.- HIPERCALCIURIA

En este grupo hemos incluido las hipercalciurias "idiopáticas" y las secundarias a hiperparatiroidismo.

El aumento del Calcio urinario, se observó en 70 enfermos de los 314 estudiados, lo que supone un 32'6%.

Del total de hipercalcémicos, 44 casos corresponden al sexo masculino y 26 al femenino; así pues, la relación varón/hembra es de 1'7/1.

Esta alteración, como podemos ver en la Tabla VIII, aparece más frecuentemente en la litiasis del grupo del oxalato cálcico más fosfato cálcico (20 pacientes de 38), seguida de la litiasis oxalocálcica (22 pacientes de 66). Su incidencia es también elevada en los enfermos formadores de cálculos de fosfo-carbonato cálcico (13 a 46).

Tanto en la litiasis infectiva (fosfato amónico-magnésico) como en la litiasis úrica, el aumento del Calcio urinario aparece en un 20% de los casos, lo cual permite atribuirle un factor importante en la litogénesis de estos cálculos.

La hipercalciuria en nuestra serie, se ha asociado a otras alteraciones metabólicas:

XI.1.- Hipercalciuria e hiperuricemia:

Se ha encontrado en 13 pacientes, varones todos ellos, residiendo la causa probable del aumento del ácido úrico sérico en la ingesta de purinas o en una hiperproducción.

XI.2.- Hipercalciuria e hiperuricosuria:

Esta asociación es muy frecuente estando presente en 46 casos. La propor

TABLA VIIIHIPERCALCIURIA Y TIPO DE CALCULO

TIPO DE LITIASIS	HIPERCALCIURIA	%
OXALATO CALCICO MONOHIDRATO	21 de 66	33'3%
OXALATO CALCICO DIHIDRATO	1	
OXALATO CALCICO + FOSFATO CALCICO	20 de 38	52'8%
FOSFOCARBONATO CALCICO	13 de 46	28'2%
ACIDO URICO	5 de 22	22'7%
FOSFATO AMONICO-MAGNESICO	10 de 34	29'4%
TOTAL	70 de 206	33'9%

ción varón/mujer es de 1'5/1, entre los enfermos que presentaban conjuntamente estas dos anomalías.

Hemos distinguido varias causas de hiperuricosuria: por aumento de la síntesis o hiperproducción de ácido úrico con hiperuricemia asociada (10 pacientes) y por defectos tubulares renales, con aumento del aclaramiento del ácido úrico y del cociente aclaramiento ácido úrico/aclaramiento de creatinina (13 pacientes).

XI.3.- Hipercalciuria más alteración de los fosfatos:

Un aumento del calcio urinario con alteración del Fósforo se objetivó en 13 enfermos, pudiendo desglosarse en dos apartados:

- Con hipofosforemia: fue observada en 8 casos, de los cuales, en 5 se asociaban con Calcio sanguíneo alto, formando el grupo del hiperparatiroidismo primario.

En el resto de los enfermos, tanto el Calcio sanguíneo como el Magnesio era normales, por lo cual descartamos la existencia de un hiperparatiroidismo larvado hipomagnésico.

- Con hiperfosfaturia: ésta alteración la encontramos en 5 pacientes, todos ellos con un hiperparatiroidismo primario.

HODKINSON (63), piensa que la eliminación del fosfato urinario en la población general, sigue dos patrones distintos, según el sexo. Así en los varones, se parecía una mayor dispersión de los valores desde los 400 hasta los 2.000 mg./24 horas. En la mujer la eliminación de fosfatos está más ajustada, siendo alrededor de los 800 mg. en un 80%, y no suele rebasar los 1.100 mg./24 horas.

TABLA IX
HIPEROXALURIA Y TIPO DE CALCULO

TIPO DE LITIASIS	HIPEROXALURIA	%
LITIASIS OXALOCALCICA	14 de 66	20%
OXALATO CALCICO + FOSFATO CALCICO	7 de 38	18%
FOSFOCARBONATO CALCICO	5 de 36	10%
ACIDO URICO	1 de 22	4%
FOSFATO AMONICO-MAGNESICO	5 de 34	14%
TOTAL	32 de 206	15'6%

XII.- HIPOXALURIA

En nuestro Laboratorio, entendemos por hiperoxaluria una eliminación de ácido oxálico superior a 50 mg./24 horas, niveles que se ha encontrado rebasado en 32 enfermos (15%), como podemos ver en la Tabla IX.

Es más frecuente en el sexo masculino (22 casos), que en el femenino (10 casos), con una proporción de 2/1.

La hiperoxaluria es más frecuente en la litiasis del grupo oxalocálcico, apareciendo en nuestra serie en 14 de los 66 enfermos con este tipo de litiasis (20%).

En los pacientes con litiasis de oxalato cálcico más fosfato cálcico, esta alteración apareció en 7 casos de los 38 existentes, lo cual representa un 18%.

La litiasis infectiva, de fosfato amónico-magnésico, presenta con relativa frecuencia hiperoxaluria, encontrándose ésta en 5 enfermos de los 34 (14%). Los enfermos con litiasis de fosfocarbonato cálcico, tienen un aumento de la eliminación urinaria de ácido oxálico en un 10% de ellos (5 pacientes de 46).

Las asociaciones más importantes de hiperoxaluria con otras alteraciones metabólicas son:

XII.1.- Hiperoxaluria más hipercalcia: 12 enfermos.

XII.2.- Hiperoxaluria más hiperuricosuria: 19 enfermos.

XII.3.- Hiperoxaluria más hiperuricosuria más hipercalcia: 13 enfermos.

XIII.- HIPERURICOSURIA Y LITIASIS CALCICA

De los 214 protocolos que hemos estudiado, correspondientes a enfermos con litiasis renal recidivante, encontramos una excreción aumentada del ácido úrico urinario en 82 pacientes (38'3%) 50 hombres y 32 mujeres, lo cual significa una relación 1'6/1, a favor del sexo masculino.

En 24 casos (11'2), además de hiperuricosuria, había un aumento del ácido úrico en sangre.

El exceso de excreción urinaria de ácido úrico, apareció en enfermos pertenecientes a todos los grupos litíasicos, aunque su frecuencia fue superior en los de contenido cálcico (oxalato cálcico mono y dihidrato, fosfocarbonato cálcico y oxalato cálcico más fosfato cálcico). Así entre los casos con litiasis cálcica, esta lateración apareció en 63 ocasiones (en 11 con litiasis de fosfato amónico-magnésico) en 6 con litiasis úrica y en una con cálculos de cistina (figura 21).

Por otro lado, 30 enfermos de los 63 referidos anteriormente como portadores de una hiperuricosuria con litiasis cálcica, tenían como única alteración metabólica un ácido úrico urinario elevado, lo cual representa sobre el total de 150 litiasis cálcicas un porcentaje del 20%.

La composición de los cálculos que habían expulsado estos 30 pacientes, era la siguiente:

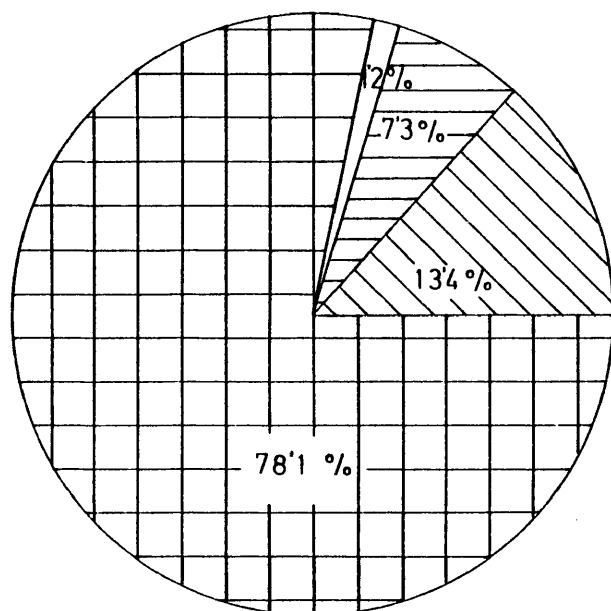
- Oxalato cálcico monohidrato..... 11
- Oxalato cálcico dihidrato..... 2
- Fosfocarbonato cálcico..... 9
- Oxalato cálcico más fosfato cálcico.... 8


Figura 21

HIPERURICOSURIA Y TIPO DEL CALCULO

Total cálculos 214

Hiperuricosurias..... 82 (38'3%)



 litiasis cálcicas

 FAM

 ácido úrico

 cistina

Dada la rareza de que la única alteración metabólica encontrada en 30 enfermos con litiasis cálcica, haya sido el aumento del ácido úrico urinario, hemos realizado una valoración del estado de saturación de la orina en estos casos, basados en los parámetros de metastabilidad siguientes:

- Producto Calcio % - Fósforo % = 1000
- Producto Calcio % - Oxalato % = 25
- Cociente Calcio % - Magnesio % = 2
- Cociente ácido úrico % - Creatinina % = 0'5

Los datos anteriores, están basados en las cantidades excretadas en tantos por ciento y no en las cifras totales que se eliminan en la orina de 24 horas, lo cual hace que los resultados sean menos variables y, por tanto, menos dependientes de otros factores, como por ejemplo, una diuresis escasa pero con una concentración abundante (109).

Consideraremos que una solución está en estado metastable, cuando alguno o varios de estos factores se encuentren alterados, como puede ser el producto Calcio-Fósforo superior a 1000, el producto Calcio-oxalato superior a 25, o el cociente ácido úrico-Creatinina, por encima de 0'5. Un cociente Calcio-Magnesio elevado, es un índice de defecto en los factores inhibidores de la litogénesis.

XIII.1.- Hiperuricosuria y litiasis oxalo-cálcica:

El total de enfermos con litiasis oxalocálcica, tanto en la forma monohidrato como dihidrato que presentaron como única alteración metabólica un aumento del ácido úrico urinario fue de 13, sobre una cifra global de 66 pacientes con litiasis de este tipo (19'6%).

Los resultados de los parámetros de metastabilidad, están expuestos en la Tabla X. Examinando estos hallazgos, podemos ver que el factor más alterado co-

TABLA X

PARAMETROS DE METASTABILIDAD

LITIASIS OXALOCALCICA

Nº ORDEN	Nº Ha. C.	CALCIO% FOSFORO%	CALCIO% OXALICO%	URICO% CREATININA%	CALCIO% MAGNESIO%	pH
1	6	296'3		0'54	1	5'4
2	27	1202		0'51	3'47	5'5
3	38	1251	39'6	0'59	3'4	5'2
4	57	674		0'8	2	6'4
5	92	1200	31'3	0'8	2'3	5'1
6	101	910		0'78	2	5'2
7	105	639	31'6	0'86	2	6'06
8	112	810	47	0'52	2	5'5
9	132	454'5	18'7	0'91	1'9	5'4
10	136	158	6'3	0'58	1'2	6'5
11	175	1170	40	0'6	3	5'3
12	190	1032	36	0'79	1'6	5'5
13	114	854	30	0'52	2	5'3

rrresponde al cociente ácido úrico-creatinina. Este índice fue superior a 0'5 en todos los enfermos.

El producto Calcio %-Fósforo %, sobrepasaba la cifra de 1000 en 5 enfermos, correspondientes a los números de Historia Clínica 27, 38, 92, 175 y 190, como podemos observar en la Tabla X. Asimismo, el producto Calcio %-oxálico %, estaba elevado en 7 pacientes, sin embargo, en tres de ellos el producto Calcio %-Fósforo % no fue superior a 1000.

El cociente Calcio %-Magnesio %, estaba por encima de 2 en 4 pacientes, lo cual indica que en estos casos, había un descenso de los factores de inhibición de la litogénesis.

El pH urinario variaba entre 5'1 y 6'5, encontrando pH superior a 6 en tres enfermos e inferiores a 5'5' en otros siete.

XIII.2.- Hiperuricosuria y litiasis de oxalato cálcico más fosfato cálcico:

De los 38 enfermos estudiados que expulsaban cálculos incluidos en este grupo, 8 presentaban hiperuricosuria como única alteración metabólica (21%).

Los resultados de los estudios de metastabilidad, están expuestos en la Tabla XI. El factor que encontramos más alterado fue el cociente Calcio %-Magnesio %, que aparecía por encima de 2 en 7 enfermos. El único paciente que no tuvo alterado este cociente, presentó en el estudio de metastabilidad un producto Calcio %-oxalato % superior a 25. Este último índice estaba elevado en 4 estudios.

Sorprendentemente, el cociente ácido úrico %-creatinina %, tan sólo fue superior a 0'5 en tres ocasiones, aunque en el resto estaba por encima de 0'45.

El producto Calcio %-Fósforo %, no se encontró elevado en ningún enfermo.

Los pH urinarios variaban entre 5 y 7'4, estando por encima de 5'3 en cua

TABLA XI

PARAMETROS DE METASTABILIDAD

LITIASIS OXALOCALCICA + FOSFATO CALCICO

Nº ORDEN	Nº Ha.C.	CALCIO% x FOSFORO%	CALCIO% x OXALICO%	URICO/ CREATININA	CALCIO/ MAGNESIO	pH
1	19	654	25	0'48	3'72	5
2	26	197	30	0'46	1'5	5'31
3	71	499	19	1'36	3'6	7'4
4	91	606	19	0'43	2'1	6'9
5	114	353	31'6	0'42	2	5
6	120	641	38'3	0'45	2'4	5'3
7	168	375	18'2	0'6	2'66	5'7
8	73	780	20	2	3	6

TABLA XII

PARAMETROS DE METASTABILIDAD

LITIASIS DE FOSFOCARBONATO CALCICO

Nº ORDEN	Nº Ha.C.	CALCIO% x FOSFORO%	CALCIO% x OXALICO%	URICO% CREATININA%	CALCIO% MAGNESIO%	pH
1	194	850	30	0'8	2'6	6'3
2	172	212	20	0'8	1'85	6'1
3	17	488	20	0'58	6'7	7
4	18	404	18	1'5	3'4	6
5	24	277'5	19	5'4	2'7	5'5
6	39	1825	18	0'44	1'6	6'5
7	43	310	27	0'84	6	5'7
8	64	382	12'9	0'7	2'1	5'6
9	169	411	25'2	0'6	1'58	6

tro ocasiones y siendo superiores a 6'2 en otras dos.

XIII.3.- Hiperuricosuria y litiasis de fosfocarbonato cálcico:

De los 46 pacientes que expulsaron cálculos de este tipo, 9 presentaban como única alteración metabólica un aumento del ácido úrico urinario (19%), como puede apreciarse en la Tabla XII.

Al analizar los parámetros de metastabilidad, observamos que el factor más afectado fue el cociente ácido úrico %-creatinina %, que fue superior a 0'5 en 8 enfermos.

El caso en el cual el anterior parámetro fue normal, tenía un producto Calcio %-Fósforo % muy elevado.

El cociente Calcio %-Magnesio % estaba alterado en 6 pacientes.

El producto Calcio %-oxalato % fue superior a 25 en tres enfermos y los pH urinarios variaron entre 5'5 y 7.

De estos estudios podemos deducir que en todos los enfermos había algún factor metastable alterado, al menos en uno de los productos o cocientes.

Es evidente que el parámetro metastable elevado de forma más frecuente fue el cociente ácido úrico %-creatinina % (24 enfermos), seguido del cociente Calcio %-Magnesio % que fue superior a lo normal en 22 pacientes.

El producto Calcio %-oxalato % aparecía elevado en 14 ocasiones y el Calcio %-Fósforo % tan sólo fue superior a 1000 en 6 enfermos.

El pH urinario medio de todos los pacientes fue de 5'7.

XIV.- METODO EXPERIMENTAL DE FORMACION DE CRISTALES DE OXALATO CALCICO

El fin de estos estudios es comprobar "in vitro", si el ácido úrico añadido a una solución de oxalato sódico y cloruro cálcico favorece la nucleación heterogénea, aumentando la cristalización del oxalato cálcico.

Como ya hemos comentado en el apartado III del Capítulo de Material y Métodos, son numerosas las observaciones de asociación de desórdenes del ácido úrico con litiasis renal cálcica.

Estudios experimentales de nucleación heterogénea en litiasis de oxalato cálcico, mediante ácido úrico o urato sódico, han sido realizados por COE y PACK. Tanto un autor como el otro, utilizaron métodos isotópicos, es decir, marcando el ácido oxálico con C_{14} .

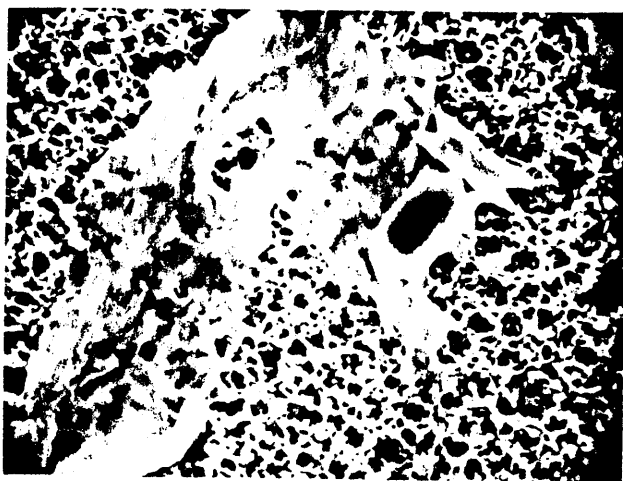
La originalidad del método por nosotros utilizado, consiste en la comprobación visual de los cristales formados, mediante el estudio del filtro con microscopio electrónico.

Con arreglo a la metodología descrita en el Capítulo de Material y Métodos, exponemos a continuación nuestros resultados.

A.- Estudio de la solución "standard" filtrada, con el microscopio electrónico:

A.1. Primer modelo:

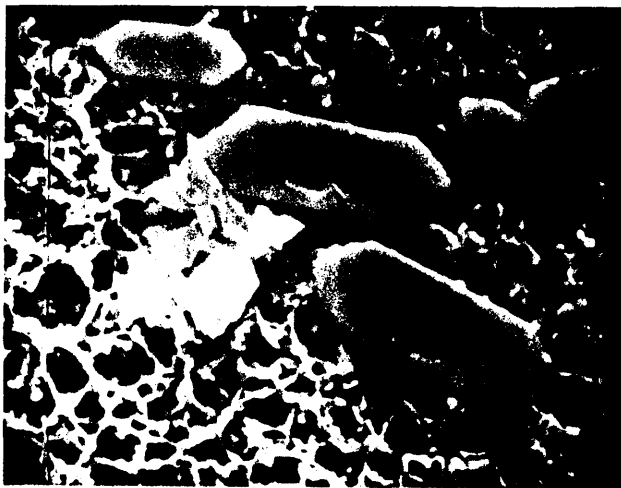
En el estudio de este filtro por microscopía electrónica 2000x, podemos observar formaciones hexagonales de oxalato de Calcio superpuestas a los poros del filtro que, como hemos referido, son de 0'65 micras. El tamaño de los cristales es de 2'6 x 0'80 micras, aproximadamente. Junto a los cristales se pueden ver sustancias amorfas (foto nº 35).



FOTOGRAFIA 35. Oxalato cálcico sintético. Primer modelo.



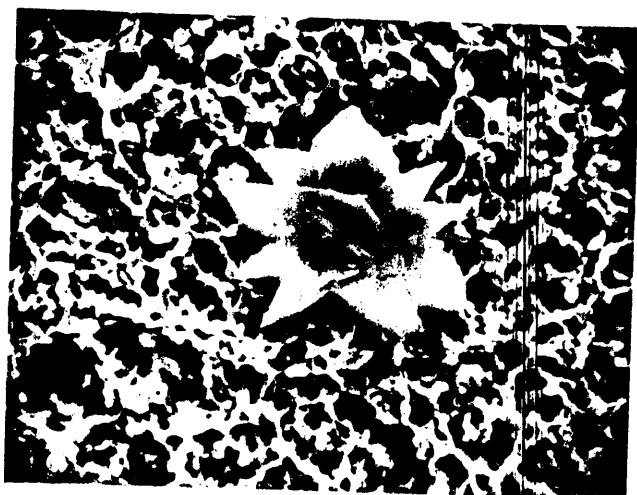
FOTOGRAFIA 36. Oxalato cálcico sintético. Segundo modelo.



FOTOGRAFIA 37. Cristales de oxalato cálcico sintético.
Tercer modelo.



FOTOGRAFIA 38. Cristales de oxalato cálcico sintético.
Tercer modelo.



FOTOGRAFIA 39. Oxalato cálcico sintético. Formación en "rosetón".



FOTOGRAFIA 40. Oxalato cálcico sintético. Formación en "rosetón".

A.II. Segundo modelo:

Se diferencia del anterior en el tiempo de calentamiento, que fue de 40 minutos en vez de 20 y a igual temperatura.

En el estudio del filtro, observamos formaciones de cristales hexagonales, similares a las descritas en el primer modelo (fotografía 36)

A.III. Tercer modelo:

Su característica especial, es que la solución "standard", se ha calentado durante 60 minutos a la misma temperatura.

En el estudio del filtro con microscopio electrónico 2000x, como podemos ver en la fotografía, los cristales de oxalato cálcico aparecen perfectamente definidos junto a formaciones amorfas de ClK.

En otros campos del filtro de este modelo, podemos ver otras formaciones de ClK y algo de cloruro cálcico que aparecen unidos y a su lado, pequeños cristales de oxalato cálcico. Fotografías 37 y 38.

B.- Estudio de cristalización añadiendo a la solución "standard" fase sólida (ácido úrico):

Como describimos en el Capítulo Material y Métodos, en este experimento se han realizado dos modelos.

B.I. Primer modelo:

Está formado por la adición de ácido úrico al 0.1 mM a la solución "standard".

Al observar el filtro por microscopía electrónica, podemos ver (fotografía 39), que los cristales hexagonales vistos en los anteriores experimentos, se han agrupado unos con otros por su carilla de mayor longitud, formando una

mallas de cristales de oxalato cálcico en forma de rosetón, con carillas puntiagudas en la superficie.

Asimismo, junto a estos núcleos cristalinos se puede ver algún cristal aislado.

Estas concreciones tienen un gran parecido a las arenillas que expulsan los enfermos litíasicos y recuerdan los primeros núcleos cristalinos de los cálculos de oxalato cálcico.

B.II. Segundo modelo:

Sólo se diferencia del anterior, en que el ácido úrico añadido a la solución "standard" es al 2'5 mM.

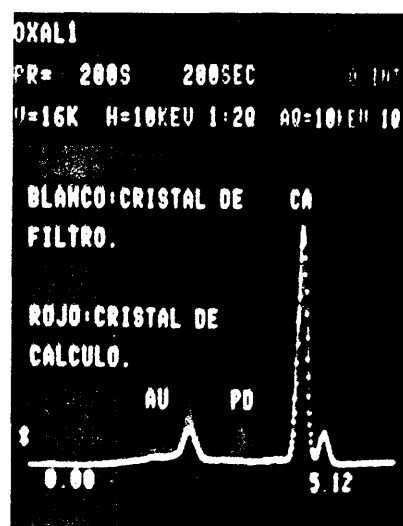
Al observar los filtros por la misma técnica descrita, vemos unas formaciones de cristales en rosetón, resultantes de juntarse los cristales hexagonales aislados, siendo raro ver cristallitos hexagonales sueltos (fotografía 40).

C.- Espectroscopia:

Posteriormente, y para comprobar la composición de los cristales, hemos realizado espectroscopia.

El espectro del ácido úrico es imposible de discriminar, ya que el detector de Si, sólo capta elementos con un $Z \leq 11$, es decir, a partir del Sodio. No obstante, hemos realizado un patrón de ácido úrico químico y, posteriormente, ha sido estudiado por microscopía electrónica "scanning".

La fotografía 41 nos muestra dos espectros, correspondientes a un cálculo humano de oxalato cálcico monohidrato (línea roja) y a un cristal del filtro (línea blanca). Podemos observar que los dos espectros son similares, lo cual nos sugiere que los cristales que hemos formado "in vitro" son iguales que los

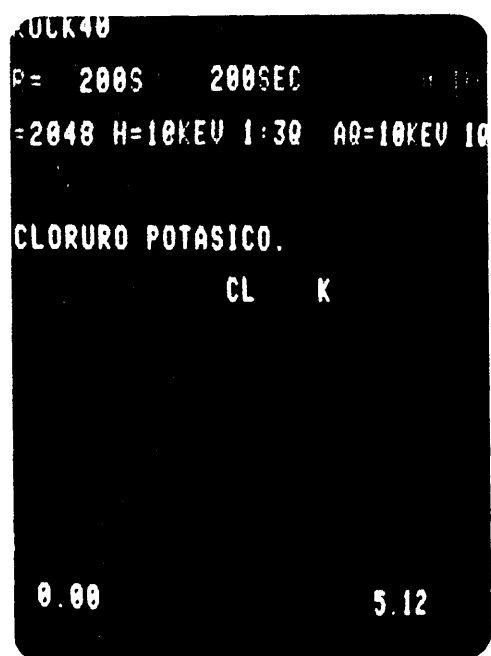


FOTOGRAFIA 41. Espectrografia de cristales de oxalato cálcico sintético y de cálculo de oxalato cálcico humano.

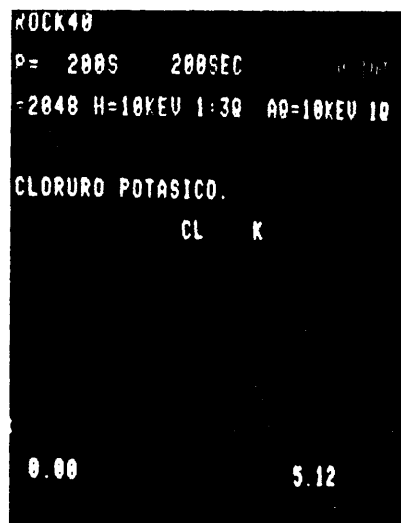
UXAL
 PP= 200S 200SEC 0 1
 U=16K H=10KEV 1:10 AQ=10KEV

 CRISTAL OXALATO CALCICO.
 ACQ. TIME= 200. CA
 10 EV/CH
 EMERGENCE ANGLE= 22.1
 OPERATING VOLTAGE= 10.0
 REF.= 6.052
 \$ AU
 0.00 5.12

FOTOGRAFIA 42. Espectro de cristales de oxalato
 calcico sintético.



FOTOGRAFIA 43. Espectroscopia del cloruro potásico.



FOTOGRAFIA 44. Espectroscopia del cloruro potásico.

cálculos humanos, y que están compuestos por oxalato cálcico.

El pico correspondiente al cálculo humano que vemos en el espectro en su parte central (en rojo en la fotografía) corresponde a Paladio. Este, no aparece en el espectro del cristal del filtro, porque aquí hemos usado carbono para cubrirlo, en lugar de Oro-Paladio, que es el material utilizado normalmente para recubrir los cálculos antes de ser examinados con el microscopio electrónico.

La fotografía 42 nos muestra el espectro del cristal formado "in vitro", con un gran pico correspondiente al Calcio.

La siguiente espectroscopia es de ácido úrico, en la cual, como hemos indicado anteriormente, no se discrimina nada, excepto el recubrimiento con Oro-Paladio, debido a que los elementos formadores del ácido úrico no son captables por el detector de Si ($Z = 11$).

Las formaciones de CLK, se detectan fácilmente por espectroscopia, como se muestra en la fotografía 43, siendo idénticas a las de un patrón de este mismo compuesto (fotografía 44).

El estudio de los filtros mediante microscopía electrónica de barrido, se ha revelado como muy eficaz, aunque algunas veces los pequeños cristales saltan del filtro al recibir el barrido de electrones, siendo en este caso necesario bajar el voltaje del acelerador y reducirlo a 10 Kv.

Si estudiamos comparativamente los filtros de las distintas soluciones empleadas, observamos que en los calentados durante 20 y 40 minutos (primer y segundo modelos de la solución "standard"), aparecen cristales hexagonales sueltos.

En el filtro correspondiente al tercer modelo de la solución "standard", los cristales hexagonales continúan sueltos, aunque su número es mayor y se ali

nean en columnas.

Por último, en los filtros correspondientes a la solución "standard" más ácido úrico, observamos la formación de verdaderas concreciones, la aposición de varios cristalitos hexagonales sueltos, guardando una forma de rosetón.

CAPITULO CUARTO

DISCUSION

Cada día se amplían nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de los distintos trastornos morbosos que afectan al ser humano y con ello, se van extrayendo diferentes conclusiones terapéuticas con más o menos éxito real en su aplicación. De hecho, doctrinas y actitudes curativas que eran eje de algunas de las ciencias médicas, se han visto derribadas por nuevos conceptos, muchas veces etiquetables de revolucionarios. Así queda claramente definida la calidad de Ciencia que tiene la Medicina, mutable en su contenido bajo el influjo de la investigación, ya sea clínica o de laboratorio.

El estudio de una parcela determinada, suele ser una tarea compleja puesto que, a medida que profundizamos en ella, el armazón de conocimientos se va haciendo más denso, complicando mucho la transmisión de los datos extraíbles cuando se pretender dar una visión clara, didáctica y útil de la materia.

La litiasis del aparato urinario, a pesar de su altísima incidencia con su gran trascendencia morbosa y social, permanece aún entre tinieblas, tanto en cuanto a sus orígenes, como hecho secundario a alguna alteración funcional metabólica, que en un altísimo tanto por ciento de casos desconocemos, como en relación al mecanismo íntimo por el cual una serie de solutos de la orina, en un momento determinado precipitan para formar concreciones calculosas.

En esta tesis hemos analizado estos dos aspectos de la fisiopatología de la litiasis, por supuesto de forma incompleta, considerando en un bloque el contexto metabólico alterado en los casos en que lo hemos encontrado así y completando con una pequeña parte experimental, que aporta la evidencia del papel del ácido úrico en la precipitación de las sales de calcio, base de la frecuente asociación de hiperuricosuria con litiasis cálcica, a la que últimamente se ha prestado tanta atención por parte de los más afamados estudiosos de la litiasis urinaria.

En este capítulo vamos a presentar en primer lugar, el análisis de las características de los principales grupos de cálculos, con especial énfasis en las alteraciones metabólicas asociadas. Posteriormente, comentaremos ampliamente el síndrome "hiperuricosuria en litiasis cálcica".

A.- INCIDENCIA DE LOS DIVERSOS TIPOS DE CALCULOS

Las estimaciones de la frecuencia de la litiasis urinaria, fundadas en las tasas de hospitalización, sugieren una incidencia del 2-3% en la mayoría de los países industrializados (12) (98) (156), siendo un problema de mayor magnitud en ciertas partes de la India (86), Tailandia (54) (110) y Corea (54). Estos países, registran una tasa mayor de cálculos vesicales, principalmente en individuos jóvenes.

Mientras que en los países occidentales, cerca del 90% de todos los cálculos son renales y ureterales, los estudios de HALSTEAD (54) en Tailandia, muestran que un 4% de la población rural tiene litiasis vesical.

Según la revisión de WILLIAMS (156), los dos lados del aparato urinario, derecho e izquierdo, padecen con igual frecuencia la presencia de cálculos y alrededor del 75% de los enfermos desarrollan un segundo episodio de litiasis. Asimismo, una gran parte de los cálculos tienen que ser extraídos quirúrgicamente.

Está admitido que hay factores genéticos que juegan un papel preponderante en el origen de ciertas litiasis (cistínica) (úrica), pero en las otras, no está clara su importancia.

Es bien conocida la rareza de la litiasis en los negros africanos, lo cual hace pensar que en esto intervienen características alimenticias más que genéticas (4).

En algunas áreas geográficas con bajo desarrollo y malnutrición, los cálculos vesicales de ácido úrico son dominantes y, sin embargo, en las regiones industriales este tipo de litiasis tiende a desaparecer. Baste recordar que JACQUES BEAULIEU (que cambió su nombre en 1690 por Frere JACQUES), operó 4.500

TABLA XIII

INCIDENCIA DE LOS DIVERSOS TIPOS DE CALCULOS

	Ox. Ca. %	Ox. Ca. + Fosf. Ca. %	Fosf. Ca. %	F. A. M. %	Acido Urico %	Cistina %	Nº
PRIEN (U.S.A.) 1962	32'7	34	5'3	19	5'8	2'9	1000
HERRING (U.S.A.) 1962	73		8	9	7'6	0'8	1000
NORDIN (INGLATERRA) 1956	14'7	46	8	25'1	2'9	3'3	243
LAGERGREN (SUECIA) 1956	15'1	44'2	7'6	28'1	3'6	1'1	469
COE (U.S.A.) 1978	88'6		2'1	3	1'5	0'6	519
FUSS (BELGICA) 1976	29'3	21'8	15'6	13'5	5'3	1'1	377
ALBUQUERQUE (BRASIL) 1976	37'6	28'2	13'5	3'7	16'2	0	542
ZAIDMAN (ISRAEL) 1976	5'5	60'2	5'9	6'6	22'2	0'5	1000
TSAY (JAPON) 1961	12'7	61'9	6'4	14'5	3'6	1'8	110
RAPADO (ESPAÑA) 1980	59		2'4	10'7	11'2	0'7	400
PINTO (ESPAÑA) 1976	53		4	15	18'2	0'7	250
CENTRO ES. RAMON Y CAJAL	53'6		13	14'4	15'7	0'7	1000

enfermos con litiasis vesical entre 1697 y 1714 en París, Amsterdam, Bruselas, Génova, Viena y Roma.

Numerosos estudios muestran que cerca de 2/3 de los cálculos, están compuestos de oxalato cálcico, bien aislado o con fosfatos cálcicos. Estos últimos, raramente aparecen en forma "pura". Los cálculos de fosfato amónico magnésico son, a su vez, menos frecuentes que hace 20 años.

A.1.- Cálculos cistínicos:

Los cálculos de cistina representan de un 0'7 a un 3% de todas las litiasis (Tabla XIII). Gran parte de ellos van unidos a apatitas en mayor o menor proporción.

En nuestra serie, estos cálculos son de cistina pura pero, no cabe duda, sobre todo en series antiguas, que el tratamiento alcalinizante a largo plazo favorece la aposición de apatitas sobre la cistina (126).

La edad más habitual de detección del proceso entre los enfermos con este tipo de litiasis, está entre los 20 y los 30 años, aunque los primeros síntomas aparecen más precozmente. Esta distribución por décadas, es idéntica a la que BOSTROM y HAMBRAEUS (11), encuentran entre los suecos. Según estos mismos autores, la frecuencia de esta enfermedad en la población general es de 1/100.000. Sin embargo, CRAUWHALL y MATTS (28) estiman que su incidencia en Gran Bretaña es del 1/20.000.

A.2.- Cálculos úricos:

Los cálculos úricos representan de un 1'5 a un 22'2% en las series consultadas. La mayor parte están formados enteramente por ácido úrico y en un pequeño porcentaje se encuentra oxalato cálcico.

El fosfato cálcico y fosfato amónico-magnésico raramente están unidos al ácido úrico, lo cual indica que las litiasis úricas se forman en orinas ácidas y estériles.

En nuestra serie, la edad media de presentación es de 53 años, cifra que se corresponde con otras estadísticas y muestra claramente un predominio del sexo masculino.

Los cálculos de ácido úrico, como puede verse en la Tabla XIII, son más frecuentes en los países latinos (regiones cálidas) que en los anglosajones. Brasil con un 16% (2) e Israel con un 22% (163), tienen un porcentaje parecido al nuestro, por encima del 10%; sin embargo, en Estados Unidos (114), Bélgica (46), Inglaterra (155) y Japón (144), la litiasis úrica aparece entre un 1'5 y un 7'8% de los cálculos totales.

Esta discrepancia en la incidencia se piensa es debida a factores alimenticios y climáticos, predominando en países cálidos y secos sobre las regiones húmedas.

A.3.- Cálculos de fosfato amónico-magnésico:

Comprenden la mayor parte de las litiasis coraliformes y son de naturaleza infectiva. Representan un porcentaje inferior al 10% en las series de HERRING (60), COE (26), ALBUQUERQUE (2) y ZAIDMAN (163).

En nuestro medio, la incidencia es del 14 al 15% del total de cálculos (108), semejante al de TSAY (144), FUSS (46) y PRIEN (113) e inferiores a la serie publicada por NORDIN (99) y LAGERGREN (76).

La edad media de aparición es de 44 años, similar a la de otras estadísticas, con un claro predominio del sexo femenino sobre el masculino.

La litiasis de fosfato amónico-magnésico, presenta evidente tendencia a disminuir en el curso de los últimos años, en razón del mejor diagnóstico y tratamiento de las infecciones urinarias.

Así PRIEN (113) ha encontrado que un 6 a un 9% de los cálculos examinados en el año 1968 eran de fosfato amónico-magnésico, mientras que en 1947 (112) representaban un 19% del total.

NORDIN (98) igualmente ha observado una disminución desde un 25% en 1956 a un 7% en 1972.

A.4.- Cálculos cálcicos:

En nuestra experiencia este tipo de litiasis abarca el 72% de todos los cálculos y comprende tres grupos con características propias; oxalato cálcico, oxalato más fosfato cálcico y fosfocarbonato cálcico.

El componente más habitual de nuestros casos es el oxalato cálcico, siendo su incidencia algo mayor en el hombre que en la mujer, pero con muy pequeña diferencia, lo cual no está de acuerdo con otras estadísticas consultadas, donde el predominio con respecto al varón es de 4:1.

La edad media de aparición es de 46 años, coincidiendo con las demás series, aunque pueden aparecer a cualquier edad, incluidos los niños.

Los cálculos formados sólo por fosfato cálcico representan de un 5 a un 14% de todas las series consultadas, siendo RAPADO (116), quien registra una mayor frecuencia. En estos enfermos debe destacarse como causa de litiasis, la presencia de un hiperparatiroidismo primario o de una acidosis tubular renal.

B.- ALTERACIONES METABOLICAS MAS COMUNES EN LOS ENFERMOS LITIASICOS

Los pacientes afectos de enfermedad calculosa pueden consultar por cólico nefrítico, dolores lumbares, hematuria, infección urinaria o insuficiencia renal.

En una gran parte de ellos, la litiasis se descubre por un exámen radiológico, realizado por otras razones.

En principio, todos los enfermos con litiasis urinaria, deben someterse a un programa de investigaciones sistemáticas, seguidos eventualmente de ciertas exploraciones complementarias.

Los exámenes esenciales son los siguientes:

- 1.- Historia clínica y exámen físico.
- 2.- Análisis del cálculo.
- 3.- Radiología del aparato urinario.
- 4.- Exámen bacteriológico de la orina.
- 5.- Recogida de una muestra de sangre para análisis de función renal (urea y creatinina), calcio, ácido úrico, fósforo, fosfatasas ácidas y alcalinas (SMAC).

Cuando la litiasis es recidivante, se deben realizar investigaciones complementarias que comprenden:

- 1.- Recogida de plasma sanguíneo para calcio, fósforo, ácido úrico, creatinina y magnesio.
- 2.- Recogida de orina de 24 horas para calcio, fosfatos, ácido úrico, creatinina, magnesio y ácido oxálico; test de nitroprusiato o investiga-

ción de aminoácidos si el análisis del cálculo fuera de cistina.

3.- Recogida de orina de 2 horas para pH, amonio, acidez titulable y bicarbonato.

Con estas medidas, podremos clasificar el problema de cada enfermo en una de las categorías que expondremos a continuación y establecer el tratamiento oportuno.

B.1.- Litiasis cálcica:

De todas las sales litógenas, el oxalato y el fosfato cálcicos son las más insolubles en las condiciones iónicas normales de la orina.

Los cálculos cálcicos son opacos radiográficamente, pudiendo presentarse en varios tamaños, pero, habitualmente, son pequeños y se eliminan espontáneamente. Los más voluminosos exigen su extirpación quirúrgica y contienen una proporción alta de fosfocarbonato cálcico.

La litiasis cálcica en nuestra serie, comprende el 72% de todos los cálculos y puede ser única o recidivante.

En diversas publicaciones consultadas, COE (26), PRIEN (111), NORDIN (98) y HERRING (60), el porcentaje de cálculos cálcicos es similar a nuestro, situándose entre un 70 y un 80%.

En la mayor parte de los casos, la litiasis cálcica es idiopática, es decir, sin causa específica subyacente. En la serie de WILLIAMS (156), el 79% de los hombres y el 29% de las mujeres se encontraban en esta situación.

Entre las causas secundarias, el grupo más importante es el del hiperparatiroidismo primario, particularmente entre las mujeres (156).

En nuestra revisión se objetivó hiperfunción de la glándula paratiroidea

TABLA XIV

ALTERACIONES METABOLICAS EN LITIASIS CALCICAS

AUTOR	HIPERCALCIURIA IDIOPATICA	HPT 1º	HIPERURICOSURIA	Nº DE PACIENTES
YENDT	184 (41'9%)	48 (11%)		439
HODGKINSON	109 (31'7%)			344
BLACKLOCK	84 (40'4%)	3 (0'5%)		208
MELICK	18 (9%)	29 (10%)		207
COE	149 (32'4%)	24 (5'2%)	121 (26'3%)	460
PRESENTE SERIE	65 (44%)	5 (3'4%)	63 (42%)	214
TOTAL	609 (33%)	109 (7'1%)	184 (27%)	1872

en 5 pacientes, que corresponde a un 2'3%. En el resto de los trabajos consultados, su frecuencia varía desde un 0'5 (10) a un 11% (161) (162), con una media de, alrededor del 7% (26) (87) (Tabla XIV).

Las otras causas de litiasis cálcica secundaria son muy raras, e incluyen la hiperoxaluria primitiva o por enfermedades del intestino delgado, la sarcoidosis, la acidosis tubular renal y la intoxicación por Vitamina D.

Los principales factores de riesgo en la formación de los cálculos cálcicos, son el grado de saturación en la orina de las sales de calcio, del ácido oxálico y del ácido úrico, así como el nivel de la actividad protectora de inhibición de la cristalización.

El pH urinario también tiene un papel determinante en la saturación urinaria de ciertas sales.

El riesgo litógeno, por consiguiente, está en relación con la concentración de las sales que se eliminan en la orina.

La litogénesis cálcica, en los casos de litiasis no secundaria, no puede ser considerada como una expresión de una patogenia única, sino de una combinación de factores de riesgo y cuando la probabilidad global aumenta por cualquier razón, aumenta el peligro de formación de cálculos.

El incremento del calcio urinario (97), en los litiásicos recidivantes, es bien conocido, pudiendo presentarse como hipercalcisurias "absolutas" cuando sobrepasan los 400 mg. en el sexo masculino y 300 mg. en la mujer en orina de 24 horas o hipercalcisurias "relativas" cuando las cifras de calcio excretadas son más elevadas que las consecuentes al aporte alimenticio o a la calcemia (84).

En nuestra estadística, las hipercalcisurias estuvieron presentes en 55 pacientes afectados de litiasis cálcicas, lo cual significa una incidencia del 44%.

Revisando otras comunicaciones (Tabla XIV), la frecuencia de esta alteración suele ser del 9 al 42% (87) (161) (162).

El término medio de todas las revisiones consultadas (63) (65) (66) (68) (10) (23) nos muestra que, sobre un total de 1.873 pacientes, la incidencia es del 33%, o sea, 609 enfermos son hipercalcémicos idiopáticos (Tabla XIV).

La hipercalcemia idiopática coexiste con hiperuricosuria en el 14% de los casos estudiados por MASCHIO (83), en el 19'7% de la serie publicada por PACK (105) y en el 15% de los litiasicos cálcicos vistos por COE (23). En nuestra propia revisión, esta dualidad de alteración metabólica está presente en 46 enfermos, lo cual representa un 32%.

El ácido oxálico medio urinario en los pacientes litiasicos está elevado, probablemente porque ante el aumento de la absorción digestiva de calcio, queda menor cantidad de este elemento en la luz intestinal para captar el oxalato alimenticio (63).

Hablamos de hiperoxaluria cuando la excreción de ácido oxálico urinario es mayor de 50 mg. en 24 horas.

Sus causas pueden ser: primitiva, por enfermedad autosómica recesiva, produciéndose la muerte precoz por insuficiencia renal, o secundaria a diversas enfermedades ileales (resecciones intestinales, etc.), que determinan un aumento inexplicable de la absorción de oxalatos de la ingesta.

La presencia de hiperoxaluria en nuestra serie ha sido del 42%, algo superior a la presentada por COE (26) que es del 26'3%.

B.2.- Litiasis úrica:

De los 214 enfermos estudiados, los cálculos eran de ácido úrico en 22

de ellos, o sea, en el 9'8%, sin embargo, el porcentaje de cálculos úricos del total de litiasis analizadas ha sido del 12'7%.

Estos porcentajes son similares a otras series españolas y latinas analizadas en el apartado anterior y ligeramente superiores a los de autores anglosajones.

La dificultad de valoración y realización de estudios metabólicos en estos pacientes, viene dada porque, a partir del momento del diagnóstico radiológico, son tratados con alcalinizantes urinarios, acudiendo con menor frecuencia a la consulta de Urología, hecho que no ocurre en otros tipos de litiasis.

Hasta un 3% de la serie de 1.000 cálculos analizados, corresponden al grupo de la litiasis mixta, con oxalato cálcico como segundo componente. GUTMAN y YU (52), introducen el concepto de que los cristales de ácido úrico actuarían como núcleo de formación y crecimiento de los cálculos de oxalato cálcico.

En nuestro estudio, los mayores factores de riesgo de precipitación han sido el pH urinario bajo, un volumen de diuresis escaso y el aumento de ácido úrico en orina.

La excreción de amonio urinario es, a menudo, baja, pudiendo ser debido al daño renal producido por los depósitos de uratos en el riñón. Además del pH urinario ácido, hemos encontrado hipercalciuria en un 23% de los casos e hiperuricemia con hiperuricosuria en un 28%. El Magnesio urinario estaba descendido en un 14%.

Los cálculos de ácido úrico, por tanto, son formados por aumento de la concentración urinaria de este ácido no disociado, que es muy insoluble y forma concreciones rápidamente.

B.3.- Litiasis infectiva:

Las bacterias transformadoras de urea, usualmente el *Proteus Mirabilis*, liberan amoníaco aumentando el pH y enriqueciendo la orina con dicho radical, favoreciendo así la precipitación de cristales de fosfato amónico-magnésico, que dan lugar al mineral llamado Struvita.

Estos cálculos pueden ser primarios o secundarios a sobreinfección como complicación de otra enfermedad litiásica, generalmente en relación a instrumentaciones yatrogénicas. La morbilidad es mayor que la de los otros tipos de litiasis, debido a que adquieren un gran tamaño por la facilidad de crecimiento que poseen, lo cual determina dificultades en el vaciamiento renal de la orina junto a la persistencia de la infección, apareciendo progresivamente pielonefritis crónica y destrucción del parénquima renal. Su frecuencia, como podemos ver en la Tabla es similar a la de otros grupos.

B.4.- Litiasis cistínica:

La incidencia de esta litiasis en nuestra serie ha sido del 0'7%, sobre un total de 1.000 cálculos. Todos los enfermos tienen recurrencia de su enfermedad, siendo el mecanismo de producción la supersaturación urinaria de cistina, consecuencia del defecto de reabsorción a nivel del túbulo renal.

C.- HIPERURICOSURIA Y LITIASIS CALCICA

Las tres teorías que recogen la formación de litiasis cálcica son:

- Excesiva excreción de calcio urinario o hipercalciuria.
- Aumento del oxalato urinario, con elevación del producto de actividad calcio-oxálico en orina.
- Crecimiento de los cristales de oxalato o fosfato cálcico, mediante un fenómeno de epitaxia, debido al ácido úrico.

La excreción de ácido úrico aumentada por tanto, puede contribuir a la formación de nuevos cálculos de contenido cálcico; así pues, es importante la detección de esta alteración urinaria ya que su tratamiento limitará la formación de otras concreciones.

Este trastorno aislado o junto a otros disturbios metabólicos, se ha presentado en nuestra serie en un 38'3%, siendo así la alteración más frecuente, seguida de la hipercalciuria, que representa un 36'6%.

La hiperuricosuria como único problema metabólico dentro de la litiasis cálcica, en nuestra revisión, se presenta con una frecuencia del 20%, o sea, de 150 enfermos con litiasis de este tipo, 30 presentaban este trastorno.

PACK (101) en su serie, encontró hiperuricosuria como único hallazgo metabólico en un 8'7%. En una serie de 460 pacientes con litiasis cálcica COE (26), halló un aumento del ácido úrico urinario de forma aislada en 67 pacientes (14'6%). MASHIO (83) recoge tres grupos de enfermos procedentes de ciudades diferentes (Verona, Padua y Milán); el número total de pacientes con litiasis cálcica que revisa es de 519 y la aparición de hiperuricosuria se da en el 18'1% en Verona, 22'1% en Padua y en el 32'1% en Milán.

Vemos, por tanto, que nuestro porcentaje de aparición de aumento del ácido úrico, como alteración metabólica fundamental en la litiasis cálcica, es superior al de los Estados Unidos, pero similar a otro país mediterráneo: Italia. Con ello corroboramos que factores importantes en la litogénesis de estos pacientes son los dietéticos, climáticos y/o estacionales.

Las primeras observaciones de asociación de litiasis cálcica con disturbios del ácido úrico, fueron realizadas por PRIEN (112), quien detectó que los enfermos gotosos frecuentemente expulsaban cálculos de oxalato de calcio. Estos hallazgos fueron corroborados por GTUMAN (52).

Los trabajos cristalográficos de LONSDALE (80), muestran una estructura similar de los cristales de ácido úrico, urato sódico y oxalato cálcico, lo cual permite el crecimiento de uno sobre la superficie del otro.

DENT y SUTOR (31), en estudios que realizaron examinando inhibidores del crecimiento de los cristales de oxalato cálcico, en la orina de población normal y de litiásicos recidivantes, encontraron que los afectados de litiasis tenían un ácido úrico sanguíneo más elevado que los controles normales.

Un trabajo similar fue llevado a cabo por SMITH (130), sugiriendo que los desórdenes del ácido úrico en los litiásicos cálcicos representan un subgrupo metabólico diferente de la enfermedad.

En nuestra propia serie, hay cálculos que al corte muestran un núcleo central de ácido úrico y la cubierta de oxalato cálcico (fotografía 24).

Del mismo modo, COE (25) comprueba que la hiperuricosuria aparece en el 26'3% de los pacientes con litiasis cálcica y muestra en sus experimentos "in vitro", al igual que PACK (103), la evidencia de nucleación heterogénea del oxalato cálcico por medio de cristales de ácido úrico o urato sódico, así como el efecto del Allopurinol reduciendo la formación de los cálculos (5) (74).

Estas evidencias fundamentan la idea de la existencia de un síndrome de litiasis oxalocálcica hiperuricosúrica (26) (89) (131) (132).

Los posibles mecanismos patogénicos de la hiperuricosuria son:

- Excesiva ingesta de purinas: mecanismo natural para explicar las altas concentraciones de ácido úrico.
- Superproducción de ácido úrico endógeno.
- Defecto en la reabsorción tubular del ácido úrico: esta teoría es poco atractiva, ya que no va acompañada de hipouricemia.

La base principal en la que se apoya la primera posibilidad, es la comprobación de que los enfermos litiásicos hiperuricosúricos consumen más purinas que la población normal (5). En un estudio realizado por KAVALICH (71), se muestra que la dieta de los individuos hiperuricosúricos contiene más calorías en forma de carne y pescado que la de los sujetos normales, a expensas de una reducción de productos cereales. Este mismo autor, mostró que el número de calorías ingeridas por ambas poblaciones era similar (210 a 2114), pero los mg. de purinas por 24 horas consumidas por la población litiásica era superior (250 ± 29) a los sujetos normales (155 ± 20).

La evidencia directa de nucleación de soluciones de oxalato cálcico mediante sales de ácido úrico, fue presentada por PACK, ARNOLD y COE (25) (103). En la experiencia "in vitro" de estos autores, una solución metastable de oxalato de calcio se une con oxalato marcado con C_{14} , determinando posteriormente la radioactividad de tomas aliquotas por filtro Millipore. La adición de pequeñas cantidades de urato sódico o ácido úrico, origina una rápida disminución de las cuentas en el líquido filtrado, reflejando un aumento de utilización del oxalato en la fase sólida.

En nuestro modelo experimental, hemos mostrado cómo aumenta el número y tamaño de los cristales de oxalato de calcio, cuando a la solución de oxalato sódico más cloruro cálcico añadimos ácido úrico.

El papel de la nucleación heterogénea "in vivo", sin embargo, no está claro, pues aunque se pueden ver cristales de ácido úrico en orina de litiásicos oxalocálcicos, no es frecuente ver cristales de urato sódico.

ROBERTSON (121), encuentra que la orina de litiásicos y de sujetos normales, a menudo aparece metastable con respecto al urato o ácido úrico y PACK (104) cree que la orina está más saturada con respecto al urato sódico que al ácido úrico, pudiendo así comenzar la cristalización espontánea.

Otra teoría acerca de la formación y crecimiento de los cálculos cálcicos es la descrita por el mismo ROBERTSON (119) y consiste en que el urato sódico interferiría la acción de los inhibidores del crecimiento del cristal, que él cree pueden ser mucopolisacáridos (AMPS). Este autor ha observado que la orina que contiene más uratos tiene un menor efecto inhibidor (en mg. de AMPS) que la orina con concentraciones bajas de uratos.

En los resultados obtenidos por nosotros, hay varios hechos a resaltar:

- 1.- La gran proporción en que aparece un aumento del ácido úrico urinario, como único trastorno metabólico en los enfermos con litiasis cálcica, superando el porcentaje de los que presenta hipercalciuria.
- 2.- El magnesio urinario, cuyo papel como inhibidor de la litogénesis es bien conocido (27) (88) (95), está muy disminuido en estos enfermos.

Por tanto, pensamos que la unión de estos dos factores puede ser la causa litógena que apoyaría la alta frecuencia de recidivas litiásicas en estos pacientes y nos resta la duda de que la acción de la hiperuricosuria sea a través de interferir la acción inhibidora del magnesio sobre el crecimiento del cristal.

Estas observaciones pueden ser muy importantes y explicarían el síndrome de litiasis oxalocálcica con hiperuricosuria, sin necesidad de invocar masivas concentraciones de uratos o ácido úrico, que no son comunes en este tipo de litiasis.

Sin ninguna duda, la mayor evidencia de la influencia del ácido úrico y los uratos en la litogénesis oxalocálcica, es la reducción de la formación de nuevos cálculos mediante el Allopurinol (5) (125) (130).

COE (26), a 49 litiásicos recidivantes cuya manifestación metabólica única era la hiperuricosuria, les trató con Allopurinol durante 1 año, apreciando que desde una formación de 67'1 cálculos por 100 enfermos por año, tras tratamiento, sólo se habían formado 8 cálculos, lo cual pone de manifiesto la efectividad de la pauta terapéutica. A pesar de ello, la interpretación de los resultados nos obliga a ser cautelosos, ya que pueden haber influido otros factores en la disminución del número de cálculos formados, como son la dieta y la ingesta abundante de líquidos.

En una serie de litiásicos recidivantes, SMITH (132) hace dos grupos, uno tratado con Allopurinol y otro con placebo, mostrando una diferencia significativa entre ambos en cuanto a la frecuencia de las recidivas.

La morbilidad de la litiasis cálcica está demostrada por el hecho de que 1 de cada 1000 habitantes es hospitalizado en Estados Unidos anualmente a consecuencia de esta enfermedad (127). Las complicaciones que pueden presentar estos pacientes son más importantes en el grupo de los hiperuricosúricos, debido a la mayor frecuencia de recurrencias (85) (162). En efecto, ciertos enfermos expulsan 1 solo cálculo en toda su vida, y cuando se estudia la orina de estos casos, encontramos pocos factores de riesgo, ya que la excreción de calcio, ácido oxálico y ácido úrico, son normales.

Figura 22

Frecuencia de la litiasis cálcica según la edad y la alteración metabólica.

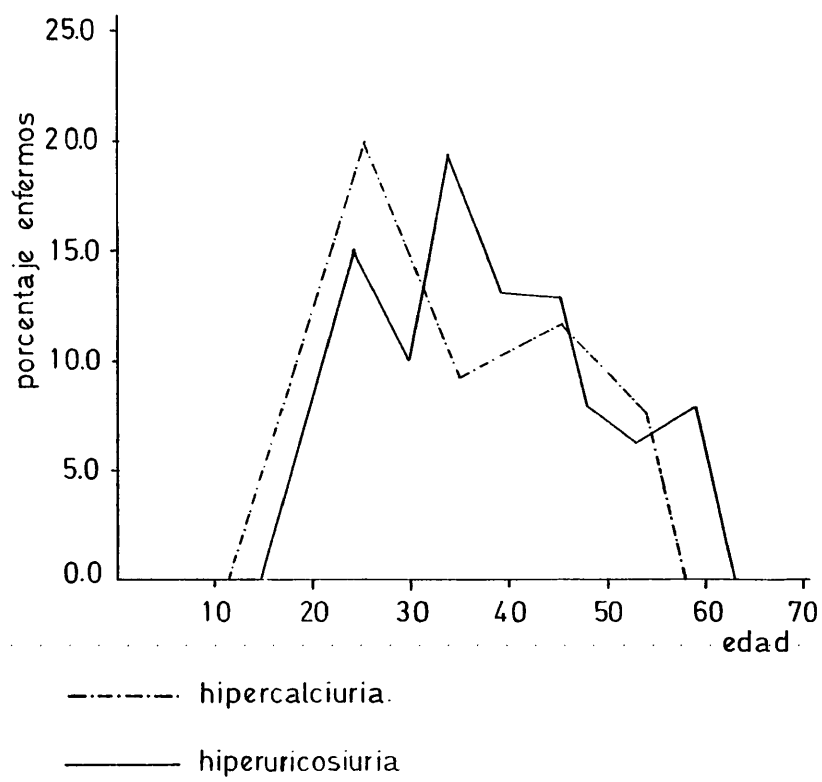
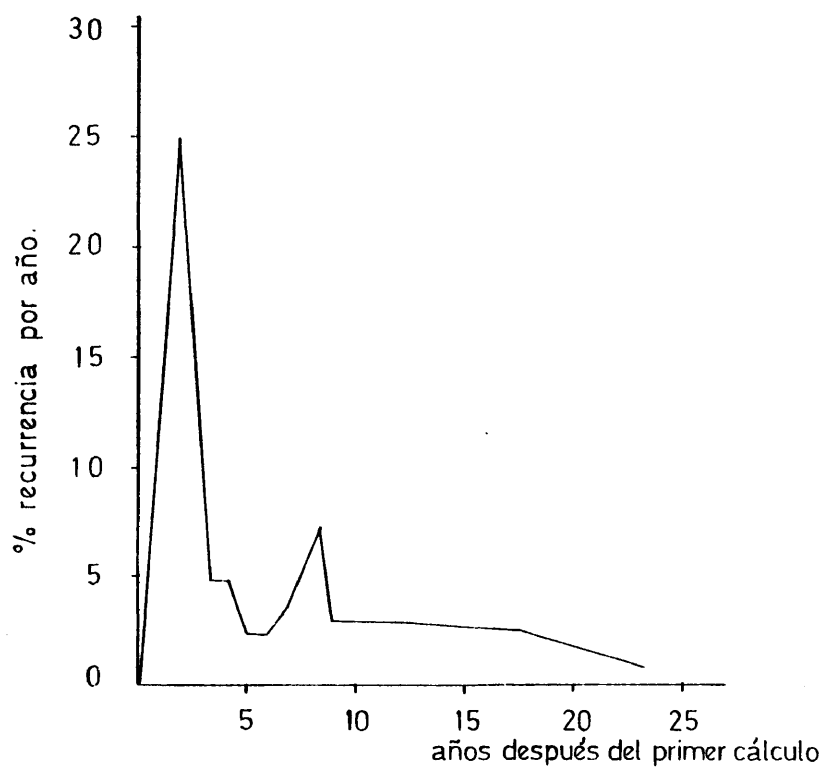


Figura 23

RECURRENCIA DE LOS CÁLCULOS



El pico de mayor frecuencia, según la edad, corresponde a la tercera década de la vida para todos los casos, excepto para los pacientes hiperuricosúricos, cuya época de mayor actividad corresponde a 10 ó 20 años después (figura 22).

Las curvas de incidencia sugieren que la frecuencia de litiasis disminuye gradualmente después del primer cálculo. Una reciente publicación, basada en los pacientes que desarrollan litiasis recurrentes, llega a la misma conclusión (85).

Hay diferencias también en la distribución del desorden metabólico en cuanto a los intervalos entre la formación de cálculos, siendo más productores aquellos enfermos en los cuales se asocia hipercalciuria e hiperuricosuria (26) (156).

Una pregunta interesante se plantea acerca de la historia natural del enfermo que presenta un episodio aislado de litiasis. ¿Puede predecirse si tendrá recurrencia? Hay dos recientes estudios sobre este problema (10) (156). El primero está basado en una revisión retrospectiva de varones que formaron su primer cálculo en edad juvenil y el segundo en un seguimiento de 538 enfermos atendidos en el área de Leeds.

De las dos comunicaciones, podemos entresacar que la mitad de los pacientes tienen recurrencias a los 5 años y dos terceras partes a los 10 años. La frecuencia de recidivas presenta dos picos: unos a los 2 y otro a los 8 años de seguimiento (figura 23).

En cuanto al tratamiento, la enfermedad primaria deberá ser tratada adecuadamente. Las litiasis cálcicas idiopáticas pueden beneficiarse de diversas pautas, aunque cuando el episodio calculoso es único, no está justificado el tratamiento, ya que puede ser que no recidive jamás.

Un régimen pobre en calcio y oxalato junto con un aumento de la diuresis mediante una abundante ingesta de líquidos, reduce la saturación urinaria de estas sales y disminuye la tasa de recurrencias (42) (85). El suplemento de fosfatos, provoca un descenso de la calciuria y eleva el poder inhibidor de la orina, aumentando el pirofosfato urinario, con la consiguiente mejoría del índice saturación-inhibición (34) (142) (158) (159).

El Allopurinol da buenos resultados para combatir la hiperuricosuria y las acciones de ésta, ya sea como nucleante del oxalato cálcico bajo la forma de urato sódico, o como bloqueador del factor inhibidor de la cristalización de las sales de calcio (5) (105) (132) (150).

Otra posibilidad terapéutica la constituyen los diuréticos tiazídicos que disminuyen la calciuria a través de una deplección del volumen extracelular y/o potenciación de la parathormona.

La administración de magnesio en estos enfermos, sería aconsejable (94) con el fin de aumentar el poder inhibidor de la cristalización, de acuerdo con los resultados obtenidos en nuestra casuística, ya que uno de los parámetros de metastabilidad más afectados fue el cociente Calcio/Magnesio.

Los casos tratados de acuerdo al tipo de alteración metabólica que presentan, tienen una reducción significativa en la frecuencia de formación de nuevos cálculos, del orden del 88% y se encuentran remisiones en el 70 al 90% de los casos (105). Asimismo, el tratamiento produce una disminución en el número de cálculos por enfermos del 1'9-2'28 por año pretratamiento al 0'09-0'55 tras el inicio de la terapéutica.

CAPITULO QUINTO

CONCLUSIONES FINALES

.....

Según nuestros hallazgos, obtenidos de acuerdo con la metodología expuesta en los anteriores capítulos, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

I.- EL AUMENTO DEL ACIDO URICO URINARIO, ES LA ALTERACION METABOLICA MAS FRECUENTE EN LOS 214 ENFERMOS LITIASICOS ESTUDIADOS.

Entre los 214 enfermos litíasicos estudiados, hemos encontrado hiperuricosuria en 82 ocasiones, es decir, el 38'3 de los pacientes tenían un ácido úrico urinario elevado.

Este porcentaje es mayor que el que aparece reseñado en la literatura especializada, referida a países del mundo occidental. Otras alteraciones metabólicas menos frecuentes fueron: un aumento del calcio urinario, que apareció en 70 enfermos de los 214, es decir, un 32'6% y una hiperoxaluria en 32 casos, es decir, en un 15%. En 5 ocasiones se demostró la existencia de un hipoparatiroidismo primario.

II.- EL AUMENTO DEL ACIDO URICO URINARIO, APARECE EN TODOS LOS TIPOS DE LITIASIS.

Según la composición del cálculos expulsado, la hiperuricosuria aparece en nuestro medio con la siguiente frecuencia:

1.- LITIASIS OXALOCALCICA: 29 enfermos de los 66 estudiados que habían expulsado este tipo de cálculos presentaban hiperuricosuria, es decir, un 43'5%.

2.- LITIASIS OXALATO CALCICO MAS FOSFATO CALCICO: de los 38 enfermos estudiados, 20 tenían hiperuricosurias, es decir, un 53'7%.

3.- LITIASIS FOSFOCARBONATO CALCICO: encontramos aumento del ácido úrico urinario en 14 pacientes de los 46 estudiados, o sea, en un 30%.

4.- LITIASIS URICA: 7 enfermos de los 22 con este tipo de cálculos pre

sentaron esta alteración (28'5%).

5.- LITIASIS CISTINICA: sólo estudiamos tres enfermos, de los cuales, dos tenían hiperuricosuria.

III.- EL AUMENTO DEL ACIDO URICO URINARIO, PUEDE SER INICIALMENTE EL UNICO TRASTORNO METABOLICO EN LAS LITIASIS CALCICAS.

Hemos encontrado hiperuricosuria, como trastorno metabólico aislado, en 30 enfermos de los 150 con litiasis cálcica estudiados, es decir, en un 20%.

Este porcentaje es similar al de recientes publicaciones internacionales consultadas, en las que varía de un 17 a un 32%, estando la media en 24%.

La explicación del mecanismo de acción de este trastorno metabólico en la litiasis cálcica, cuando aparece como único factor litógeno posible, podría ser a través de la facilitación de la nucleación heterogénea entre el oxalato cálcico y el ácido úrico mediante un fenómeno epitaxial. Cabe también destacar que en los países latinos, probablemente por factores dietéticos o climáticos, esta alteración es más frecuente que entre los anglosajones.

IV.- EL COCIENTE CALCIO/MAGNESIO, SE ENCUENTRA ELEVADO EN LOS ENFERMOS CON LITIASIS CALCICA, CUYA UNICA ALTERACION METABOLICA ES LA HIPERURICOSURIA.

Al realizar el estudio de los parámetros de metastabilidad, hemos comprobado que el cociente Calcio/Magnesio fue superior en 22 enfermos de los 30 que sólo presentaban hiperuricosuria como trastorno metabólico.

Este hecho es importante, ya que el magnesio es un inhibidor de la litiasis cálcica y al estar disminuido, facilita la puesta en marcha de los mecanismos de litogénesis. Al comprobar la existencia de cocientes Calcio/Magnesio elevados en enfermos con litiasis cálcica, apoyamos la hipótesis de que la

orina que contiene un aumento del ácido úrico, presenta un descenso de los inhibidores de la litogénesis, facilitando la formación de nuevos cálculos.

V.- ES POSIBLE LA FORMACION DE CRISTALES DE OXALATO CALCICO "IN VITRO" MEDIANTE NUCLEACION HETEROGENEA.

El método experimental que hemos desarrollado ha demostrado cómo "in vitro", al añadir ácido úrico a una solución formada en sus principales componentes por cloruro cálcico y oxalato sódico, se facilita la unión de los cristales de oxalato cálcico, produciéndose concreciones de características similares a los cristales de oxalato cálcico humanos, como hemos mostrado con el análisis espectroscópico mediante microscopía electrónica.

Este modelo de formación de cálculos, comprueba la acción facilitadora del ácido úrico en la litogénesis y, dada la sencillez de su obtención, teniendo los medios adecuados, pensamos puede ser muy útil en el futuro como nueva vía de investigación en la litiasis experimental, abierta, no sólo en el caso de litiasis oxalo-cálcica, sino en otros grupos de cálculos (fosfato amónico magnésico, etc.). Asimismo, puede servir para verificar la acción de otros facilitadores o inhibidores litógenos, en futuros protocolos de estudio.

VI.- NUESTRA INVESTIGACION NOS PERMITE SEÑALAR QUE LA HIPERURICOSURIA ES UNA ALTERACION MUY FRECUENTE EN NUESTRO MEDIO, SIENDO, EN UN ALTO PORCENTAJE DE LITIASIS CALCICA, LA UNICA CAUSA LITOGENA, ACOMPAÑÁNDOSE DE UNA DISMINUCION DE FACTORES INHIBIDORES DE LA LITOGENESIS (MAGNESIO).

Como consecuencia práctica para la clínica diaria urológica, hemos comprobado que el aumento del ácido úrico urinario, es un factor litógeno de primer magnitud y, por tanto, debemos tratar a los enfermos con esta alteración de manera adecuada, con lo cual, disminuirémos el riesgo de recidiva litiasí-

ca en nuestros pacientes.

El hecho de que la frecuencia general de hiperuricosuria en nuestro medio, sea superior a la de otros países del área occidental, posiblemente está en relación directa con el regimen dietético. De esta manera podemos explicar la alta incidencia de litiasis úricas que encontramos, sólo comparable a las de países mediterráneos, como Israel y muy por encima de Estados Unidos o del Reino Unido, donde hay un predominio de los cálculos compuestos por oxalato-cálcico.

VII.- LA INFECCION URINARIA ES UN HECHO FRECUENTE ASOCIADO A TODOS LOS TIPOS DE LITIASIS, MENOS A LA DE CISTINA.

Encontramos infección urinaria en un 23% de los 214 enfermos estudiados, siendo el germen más frecuente el *Proteus Mirabilis*. Los únicos pacientes que no tuvieron cultivos de orina positivos, fueron los formados de litiasis cistínica. Sólo un 6% de los casos con litiasis oxalocálcica, tenían infecciones urinarias

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALBRIGHT, F. and REIFENSTEIN, E.C.:
"Parathyroid glands and Metabolic bone disease".
Baltimore. The Williams-Wilkins. Co. 1948.
- 2.- ALBUQUERQUE, P.F.; FORSTER, R. and ZANANDREA, R.:
"Etiologic factors in urolithiasis: a clinical analysis of 275 cases".
J. of Urol. 89, 325, 1963.
- 3.- ALONSO, J.J. y SOMACARRERA, E.:
"Study of a renal lithiasis using a Scanning Electron Microscope".
Jeal News 10, 22, 1972.
- 4.- ANDERSEN, D. A.:
"The nutritional significance of primary bladder stone".
Brit. J. Urol. 34, 160, 1962.
- 5.- ANDERSEN, E.E.; RUNDLESS, R.W. and SILBERMAN, H.R.:
"Allopurinol control of hiperuricosuria: a new concept in the prevention
of uric acid stones".
J. Urol. 97, 344, 1967.
- 6.- ARNAUD, C.D.:
"Parathyroid hormone: Coming of age in clinical medicine".
Ame. J. Med. 55, 577, 1973.
- 7.- BECK, C.W. and MULVANEY, W.P.:
"Apatitic urinary calculi from early American Indians".
J.A.M.A. 195, 168, 1966.
- 8.- En BEISCHER, D.E.:
"Analysis of renal calculi by infrared especroscopy".
J. Urol. 73, 653, 1955.
- 9.- BELL, E.T.:
"Renal disease".
Philadelphia. Lea - Febiger. p. 395, 1946.
- 10.- BLACKLOCK, N.J.:
"The pattern of urolithyasis".
In the Royar Navy B-33-47.
- 11.- BOSTROM, H. and HAMBRAEUS, L.:
"Cystinuria in Sweden. VII. Clinical, histopatological and medico-social
aspects of the disease".
Acta Med. Scand. 175, 411, 1964.
- 12.- BOYCE, W.H.; GARVEY, F.K. and STAWCUTTER, H.E.:
"Incidence of urinary calculi among patients in General Hospitals 1948
to 1952".
J.A.M.A., 161, 1437, 1956.
- 13.- BOYCE, W.H.:
"Organic matrix of native human urinary concretions".
In Hodgkinson A. and Nordin B.E., Renal Stone Research Symposium, p.39,1969.

- 14.- BOYCE, W.H.:
"Organic matrix of human urinary concretions".
Am. J. Med. 45, 673, 1968.
- 15.- BOYCE, W.H.:
"The renal tubule in the genesis of renal calculi".
In Proceedings of the Third International Congress of Nephrology. Washington p. 354, 1967.
- 16.- BROWN, T.R.:
"On the relation between the variety of microorganisms and the composition of stone in calculus pyelonephritis".
J.A.M.A. 36, 1395, 1901.
- 17.- BUTT, A.J.:
"Etiologic factors in Renal lithiasis".
Springfield. Charles C. Thomas. Publisher, 1972.
- 18.- CARR, R.J.:
"Aetiology of renal calculi: Micro-radiographic studies".
In Hodgkinson A. and Nordin, B.E.C.: Renal stone Research Symposium.
p. 123, London, 1969.
- 19.- CIFUENTES, L. y CANOA, E.:
"Cristaluria, litiasis úrica y gota".
Rev. Clin. Esp., 59, 139, 1955.
- 20.- CIFUENTES, L. y ARCE, F.:
"Disaparition d'images de calculs renaux d'acide urique lors d'un traitement alcalinisant".
J. Urol. Nephrol. 66, 264, 1960.
- 21.- CIFUENTES, L.:
"Origen y desarrollo de los cálculos renales".
Discurso en la Real Academia de Medicina. Madrid, 1972.
- 22.- CIFUENTES, L.; HIDALGO, A.; BELLANATO, J. y SANTOS, M.:
"Polarization microscopy and infrared spectroscopy of thin sections of calculi".
In Urinary Calculi. Cifuentes, L.; Rapado, A. and Hodgkinson A. Karger Basel, pag. 220, 1973.
- 23.- COE, F.L. and KAVALICH, A.G.:
"Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis".
New. Eng. J. Med. 291, 1344, 1974.
- 24.- COE, F.L.:
"Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria or no metabolic disorder".
Ann. Int. Med. 87, 404, 1977.
- 25.- COE, F.L.; LAWTON, R.L.; GOLDSTEIN, R.B. and TEMBE, V.:
"Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro".
Proc. Exp. Biol. Med. 149, 926, 1975.

- 26.- COE, F.L.:
Nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment. Chicago. Year Book, p. 5, 1968.
- 27.- COOK, D.A.:
"Treatment of renal stones: Cellulose phosphate or magnesium".
N. Engl. J. Med. 291, 1034, 1974.
- 28.- CRAWHALL, J.L. and WATTS, R.W.E.:
"Cystinuria"
Am. J. Med. 45, 736, 1968.
- 29.- DANA, E.S.:
"Descriptive Mineralogy".
New York. Jhon-Wiley. Sons Inc., pag. 806, 1920.
- 30.- DENT, C.E. and SENIOR, B.:
"Studies on the treatment of cystinuria".
Brit. J. Urol., 27, 317, 1955.
- 31.- DENT, E.D. and SUTOR, D.J.:
"Presence or absence of inhibitor of calcium-oxalate crystal growth in urine
of normals and of stone formers".
Lancet, 1, 776, 1971.
- 32.- De VRIES, A.; MENAHEN, F. and ATSMON, A.:
"Inherited uric acid lithiasis".
Am. J. Med. 33, 880, 1962.
- 33.- DRACH, G.W.:
"Baron Dypuytren, lithotomist (1777-1835)".
Invest. Urol. 11, 424, 1974.
- 34.- EDWARDS, N.A.; RUSSELL, R.G.G. and HODGKINSON, A.:
"The effect of oral phosphate in patients with recurrent renal calculus".
Brit. J. Urol. 37, 390, 1965.
- 35.- ELLIOT, J.S. and RIBEIRO, M.E.:
"The urinary excretion of trace metals in patients with calcium oxalate
urinary stone".
Invest. Urol., 10, 253, 1973.
- 36.- ELLMAN, P. and PARFITT, A.M.:
"The resemblance between sarcoidosis with hypercalcemia and hyperparathy-
roidism".
Brit. Med. J. 2, 108, 1960.
- 37.- ELKESTEIN, H.B.:
"Endemic urinary lithiasis in Turkish children".
Arch. Dis. Child., 36, 137, 1961.
- 38.- ESTEBAN, B.; CIFUENTES, L.; RAPADO, A. y CORTES, M.:
"Resultados del análisis químico cualitativo de 400 cálculos del aparato
urinario".
Arch. Esp. Urol. 22, 35, 1969.

- 39.- FINLAYSON, B.:
"Symposium on renal lithiasis. Renal lithiasis in review".
Urol. Clin. N. Am., 1, 181, 1974.
- 40.- FINLAYSON, B.; VERMEULEN, W. and STEWART, R.J.:
"Stone matrix and microprotein from urine".
J. Urol. 86, 355, 1961.
- 41.- FINLAYSON, B.; ROTH, R.A. and DUBOIS, L.:
"Calcium oxalate solubility".
In Cifuentes, L.; Rapado, A. Hodgkinson, A., Urinary Calculi. Internatio
nal Symposium of renal Stone Research. Basel, p. 1, 1973.
- 42.- FLEISCH, H.:
"Some new concepts on the pathogenesis and the treatment of urolithiasis".
Urol. Int. 19, 372, 1965.
- 43.- FLEISCH, H. and BISSAC, S.:
"Isolation from urine of pyrophosphate a calcification inhibitor".
Am. J. Physiol. 203, 671, 1972.
- 44.- FLEISCH, H. and BISSAC, S.:
"Mechanism of calcification: inhibitory role of pyrophosphate".
Nature, 195, 911, 1962.
- 45.- FLOCKS, R.H.:
"Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or
ureteral calculi".
J.A.M.A., 113, 1466, 1939.
- 46.- FUSS, M.:
Comunicación personal, 1976.
- 47.- GARCIA CUERPO, E.:
"Hipercalciuria en la litiasis renal".
Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1976.
- 48.- GUDZENT, F.:
"Gota y reumatismo".
Marín editor. Barcelona. pag. 16, 1949.
- 49.- GUILLEN CAVERO, M.:
"Como se forman los cálculos del aparato urinario".
Arch. Esp. Urol., 23, 118, 1970.
- 50.- GUILLEN CAVERO, M.:
"Semejanzas que tienen los cálculos con las rocas y con los minerales".
Arch. Esp. Urol., 25, 135, 1972.
- 51.- GUTMAN, A.B. and YU, T.S.:
"Uric acid metabolism in normal man and in primary gout".
New. Engl. J. Med. 273, 252, 1965.

- 52.- GUTMAN, A.B. and YU, T.S.:
"Uric acid Nephrolithiasis".
Am. J. Med. 45, 756, 1968.
- 53.- HAGER, B.H. and MAGRATH, T.B.:
"The etiology of incruited cystitis with alkaline urine".
J.A.M.A., 85, 1352, 1925.
- 54.- HALSTEAD, S.B. and VALYASEVI, A.:
"Studies of bladder stone disease in Thailand. Introduction and description
of area studies".
Am. J. Clin. Nutrition. 20, 1312, 1967.
- 55.- HARRIS, H. and ROBSON, E.B.:
"Cystinuria".
Am. J. Med. 22, 774, 1957.
- 56.- HAUSSLER, M.R.; BAYLINK, D.J. and HUGHES, M.R.:
"The assay of 1,25-dihydroxivitamin D₃: Physiologic and pathologic modulation
of circulating hormone levels".
Clin. Endocrinol. 5, 151, 1976.
- 57.- HENCH, L.L.:
"Factors in Protein-Mineral Epitaxis".
In Finlayson, B., Urolithiasis: Physical aspects. Wasshington. p. 203, 1972.
- 58.- HENNEMAN, P.H.; BENEDICT, P.H. and FORBES, A.P.:
"Idiopathic hypercalciuria".
New. Engl. J. Med., 259, 802, 1958.
- 59.- En HENRY, R.J.; CANNON, D. C. and WINKELMAN, J.W.:
"Química Clínica. Bases y técnicas. Editorial Jims. 2ª edic. Barcelona, 1980.
- 60.- HERRING, L.C.:
"Observations of 1000 urinary calculi".
J. Urol. 88, 545, 1962.
- 61.- HIGGINS, C.C.
En "Urology". Ed. Campbell. M. Saunders. Co. Philadelphia, p. 813, 1954.
- 62.- HODGKINSON, A.:
"Determination of oxalic acid in biological material".
Clin. Chem. 16, 547, 1970.
- 63.- HODGKINSON, A.:
"Relations between oxalic acid, calcium, magnesium and creatinine excretion
in normal men and male patients with calcium oxalate kidney stones".
Clin. Sci. Mol. Med. 46, 357, 1974.
- 64.- HODGKINSON, A. and WILKINSON, R.:
"Plasma oxalate concentration and renal excretion of oxalate in man".
Clin. Sci. Mol. Med. 46, 61, 1974.

- 65.- HODGKINSON, A. and MARSHALL, R.W.:
"Changes in the composition of urinary tract stones".
Invest. Urol., 13, 131, 1975.
- 66.- HODGKINSON, A. and NORDIN, B.E.C.:
"Prevention of urolithiasis".
In Coggins C.H. ed. Prevention of Kidney and urinary tract diseases.
National Institutes of Health. Bethesda, 1976.
- 67.- HODGKINSON, A.:
"Uric acid disorders in patients with calcium stones".
Brit. J. Urol., 48, 1, 1976.
- 68.- HODGKINSON, A.; NORDIN, B.E.C.; PEACOCK, M. and ROBERTSON, W.G.:
"La lithiase urinaire".
En Hamburger. Traité Néphrologie. Capitre 56, 1980.
- 69.- HOWARD, J.E.; THOMAS, W.C.; BARKER, L.M.; SMITH, L.H. and WADKINS, C.L.:
"The recognition and isolation from urine and serum of a peptide inhibitor
to calcification".
Jhons Hopk. Med. J. 120, 119, 1967.
- 70.- JORGENSEN, F.S.:
"Hypercalciuria and stone formation".
N. Engl. J. Med. 292, 756, 1975.
- 71.- KAVALICH, A.G. and MORAN, E.:
"Dietary purine consumption by hyperuricosuric calcium oxalate kidney
stones formers and normal subjects".
J. Chronic. Dis. 29, 745, 1976.
- 72.- KEUTEL, H.J. and KING, J.S.:
"Further studies of matrix substance A".
Invest. Urol., 2, 115, 1964.
- 73.- KING, J.S.:
"Etiologic factors involved in urolithiasis: A review of recent research".
J. Urol. 97, 583, 1967.
- 74.- KING, J.S. and WAINER, J.S.:
"Glyoxylate metabolism in normal and stone forming humans and the effect
of allopurinol therapy".
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 128, 1162, 1968.
- 75.- KING, J.S.:
"Currents in renal stone research".
Clin. Chem., 17, 971, 1971.
- 76.- LAGERGREN, G.:
"Biophysical investigation of urinary calculi".
Acta Radiol. 133, 1, 1956.

- 77.- LARSEN, J.F. and PHILLIP, J.:
"Studies on the incidence of urolithiasis".
Urol. Int. 15, 33, 1962.
- 78.- LETT, H.:
"On urinary calculus with special reference to stone in the bladder".
Brit. J. Urol., 8, 205, 1936.
- 79.- LONSDALE, K.:
"Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones".
Nature, 217, 56, 1968.
- 80.- LONSDALE, K.:
"Human stones".
Science, 195, 1199, 1968.
- 81.- LOUTFI, A.; Van REEN, R. and ABDEL HAMID, G.:
"Studies on bladder stone disease in egyptian children; general aspects of the disease".
J. Egypt. Med. Ass., 57, 96, 1974.
- 82.- MALEK, R.S. and BOYCE, W.H.:
"Intranephronic calculosis: Its significance and relationships to matrix in nephrolithiasis".
J. Urol. 109, 551, 1973.
- 83.- MASCHIO, G. and TESSITORE, N.:
"Prevention of calcium nephrolithiasis with low-dose Thiazide, Amiloride and Allopurinol".
Am. J. Med. 71, 623, 1981.
- 84.- MARSHALL, R.W. and HODGKINSON, A.:
"Relationships between calcium and oxalic acid intake in the diet and their excretion in the urine of normal and renal stone-forming subjects".
Cli. Sci. 43, 91, 1972.
- 85.- MARSHALL, R.W.; WHITE, R.H.; TRESIDER, G.C. and BLANDY, J.P.:
"The natural history of renal and ureteral calculi".
Brit. J. Med. 47, 117, 1975.
- 86.- Mc CARRISON, R.:
"The causation of stone in India".
Brit. J. Med., 1, 1009, 1931.
- 87.- MELICK, R.A. and HENNEMAN, P.H.:
"Clinical and Laboratory studies of 207 consultive patients in a Kidney stone clinic".
N. Engl. J. Med. 259, 307, 1958.
- 88.- MELNIK, I.; LANDES, R.H. and HOFFMANN, A.A.:
"Magnesium therapy for recurring calcium oxalate urinary calculi".
J. Urol., 105, 119, 1971.

- 89.- MEYER, J.L. and SMITH, L.H.:
"Growth of calcium oxalate crystals. I. A model for urinary stone growth".
Invest. Urol. 13, 31, 1975.
- 90.- MILNE, M.D.; ASATOOR, A.M.; Edwards, K.D.G. and LOUGHRIDGE, L.W.:
"The intestinal absorption defect in cystinuria".
GUT, 2, 323, 1961.
- 91.- MEYER, J.L. and SMITH, L.H.:
"Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary
crystal growth inhibitors".
Invest. Urol. 13, 36, 1975.
- 92.- MEYER, J.L.; BERGERT, J.H. and SMITH, L.H.:
"The epitaxially induced crystal growth of calcium oxalate by crystalline
uric acid".
Invest. Urol., 14, 115, 1976.
- 93.- MOGG, R.A.:
"Matrix calculi".
R. Sca. Med. 57, 935, 1964.
- 94.- MOORE, C.A. and BUNCE, G.E.:
"Reduction in frequency of renal calculous formation by oral magnesium
administration".
Invest. Urol. 2, 7, 1964.
- 95.- MUKA, T. and HOWARD, J.E.:
"Some observations on the calcification of rachitic cartilage by urine".
Bull. Johns. Hopk. Hosp. , 112, 279, 1963.
- 96.- En MURPHY, L.J.:
"The history of Urology"
Springfield. Charles Thomas Publisher, 1972.
- 97.- NORDIN, B.E.C.; PEACOCK, M. and WILKINSON, R.:
"Hypercalciuria in calcium stone disease".
Clin. Endocr. Metab. 1, 169, 1972.
- 98.- NORDIN, B.E.C. and HODGKINSON, A.:
"Urinary tract calculi".
In Black D. Renal Disease 3rd edition. Blackwell Scientific Publications.
Oxford. pag. 759, 1972.
- 99.- NORDIN, B.E.C. and HODGKINSON, A.:
"Urolithiasis".
In Dock, W. and Snapper, I. Advances in International Medicine. Vol. 13, 1967.
- 100.- ORD, W.M. and SHATTOCK, S.G.:
"On the microscopic structure of urinary calculi of oxalate of lime".
Trans. Path. Soci. London, 46, 91, 1895.

- 101.- PACK, C.Y.C.; OHATA, M. and LAWRENCE, E.C.:
"The hypercalciurias causes, parathyroid functions and diagnostic criteria"
J. Clin. Invest. 54, 387, 1974.
- 102.- PACK, C.Y.C.; KAPLAN, R.; BONE, H.; TOWNSEND, I. and WATERS, O.:
"A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias".
New. Engl. J. Med. 48, 497, 1975.
- 103.- PACK, C.Y.C. and ARNOLD, L.H.:
"Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by reeds of monosodium urate".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149, 930, 1975.
- 104.- PACK, C.Y.C.:
"Physiochemical basis for the formation of renal stones of calcium phosphate origin: calculation of the degree of saturation of urine with respect to brushite".
J. Clin. Invest. 48, 1914, 1969.
- 105.- PACK, C.Y.C.; PETERS, P.; HURT, G.; KADESKY, M.; FINE, M.; REISMAN, D.; SPLANN, F.; CARAMELA, C.; FREEMAN, A.; BRITTON, F.; SAKHAE, K. and BRESLAU, N.:
"Is selective therapy of recurrent Nephrolithiasis possible?".
Am. J. Med. 71, 615, 1981.
- 106.- En PETERS, J.P. and VAN SLYKE, D.D.:
"Quantitative clinical chemistry".
Interpretation. Bailliere. Tindall and Cox, Vol. I., pag. 408, London, 1931.
- 107.- PILLET, M.:
"Coupes petrographiques des calculs urinaires et determination crystallographique de la nature de leurs couches cristallines".
J. d'Urol., 25, 48, 1928.
- 108.- PINTO, B.:
"Comunicación personal".
Symposium sobre "Avances en Litiasis renal". Madrid, 1980.
- 109.- PINTO, B. y GARCIA CUERPO, E.:
"Litiasis renal".
Editorial Salyat, 1976.
- 110.- PASSMORE, R.:
"Observations on the epidemiology of stone in the bladder in Thailand".
Lancet, I, 638, 1953.
- 111.- PRIEN, E.L. and PRIEN, E.L. Jr.:
"Composition and structure of urinary stone".
Am. J. Med. 45, 654, 1968.
- 112.- PRIEN, E.L.:
"Studies in Urolithiasis".
J. Urol. 61, 821, 1947.

- 113.- PRIEN, E.L.:
"Crystallographic analysis of urinary calculi: a 23 year survey study".
J. Urol. 89, 917, 1968.
- 114.- PRIEN, E.L.:
"Symposium on the renal lithiasis".
Urol. Clin. N. Am. 1, 229, 1974.
- 115.- RANDALL, A.:
"The origin and growth of renal calculi".
Ann. Surg. 105, 1009, 1937.
- 116.- RAPADO, A.:
"Comunicación Personal".
Symposium sobre "Avances en Litiasis renal". Madrid, 1980.
- 117.- REASER, E.F.:
"Partial incidence of urolithiasis".
J. Urol., 34, 148, 1935.
- 118.- ROBERTSON, W.G.; PEACOCK, M. and NORDIN, B.E.C.:
"Activity products in stone-forming and non-stone forming urine".
Clin. Scie. 34, 579, 1968.
- 119.- ROBERTSON, W.G.; KNOWLESS, F. and PEACOCK, M.:
"Urinary acid mucopolysaccharide inhibitors of calcium oxalate crystallisation".
Urolithiasis research. Plenum New York, pag. 331, 1976.
- 120.- ROBERTSON, W.G.:
"Physical chemical aspects of calcium stone formation in the urinary tract"
Urolithiasis Research. London. Plenum Press., pag. 25, 1976.
- 121.- ROBERTSON, W.G.; PEACOCK, M. and MARSHALL, M.W.:
"Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract".
New. Engl. J. Med. 294, 249, 1976.
- 122.- RODRIGUEZ-MIRON CIFUENTES, J.L.:
"Litiasis oxalocalcica experimental"
Tesis Doctoral. Universidad de Madrid. 1976
- 123.- ROSENOW, E.C.:
"Renal calculi: study of papillary-calcification".
J. Urol. 44, 19, 1940.
- 124.- RUIZ MARCELLAN, F.J.:
"Hipercalciurias".
Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1978.
- 125.- SCHWILLE, P.O.; JUGELT, V. and SIGEL, A.:
"Allopurinol-induced electrolyte and metabolism changes in urine of patients with kidney stones".
Urologe, 11, 185, 1972.

- 126.- SMITH, D.R.:
"The management of cystinuria and cistine stone disease".
J. Urol. 81, 61, 1959.
- 127.- SMITH, L.H.:
"Symposium of stones".
Am. J. Med. 45, 649, 1968.
- 128.- SMITH, L.H.; FROMM, H. and HOFFMAN, A.F.:
"Adquired hyperoxaluria, nephrolithiasis and intestinal disease".
New. Eng. J. Med., 286, 1371, 1972.
- 129.- SMITH, L.H.:
"Application of phisical, chemical and metabolic factors to the management
of urolithiasis".
Urolithiasis research. Plenum New York, pag. 199, 1976.
- 130.- SMITH, M.J.V. and BOYCE, W.H.:
"Allopurinol and urolithiasis".
J. Urol. 102, 750, 1969.
- 131.- SMITH, M.J.V.; HUNT, L.D.; KING, J.S. and BOYCE, W.H.:
"Uricemia and urolithiasis".
J.Urol. 101, 637, 1969.
- 132.- SMITH, M.J.V.:
"Placebo vs allopurinol for renal calculi".
J. Urol. 117, 690, 1977.
- 133.- SOMACARRERA, E.:
"Estudio mineralogenético de litiasis renal".
Tesis Doctoral. Universidad de Madrid, 1972.
- 134.- SUMNER, J.B.:
"The isolation and crystallization of the enzyme urease".
J. Biol. Chem. 69, 435, 1926.
- 135.- SUTHERLAND, J.W.:
"Recurrence following operations for upper urinary tract stone".
Brit. J. Urol. 26, 22, 1954.
- 136.- SUTOR, J. and SCHEIDT, S.:
"Identification standars of human urinary calculi: components using
crystallographic methods".
Brit. J. Urol. 40, 22, 1968.
- 137.- SUTOR, D.J. and WOOLEY, S.E.:
"Composition of urinary calculi by x-ray diffraction".
Brit. J. Urol. 46, 229, 1974.
- 138.- TAKASAKI, E.:
"Urinary magnesium and oxalate acid excretion in patients with recurrent
oxalate urolithiasis".
Invest. Urol. 12, 251, 1975.

- 139.- EN THIER, S.O. and SEGAL, S.:
"Metabolic basis of inherited disease".
Mc Graw Hill. New York. pag. 1504, 1972.
- 140.- THOMAS, J.; MELON, J.M. and STEG, A.:
"Succinimide et lithiase oxalique premiers resultats biologiques".
Ann. Urol. 5, 145, 1971.
- 141.- THOMAS, J.; THOMAS, E. and BALAU, L.:
"Realisation d'une lithiase oxalique experimental avec l'hydroxiprolina".
C.R. Soc. Biol. 165, 264, 1971.
- 142.- THOMAS, W.C.:
"Effectiveness and mode of action of orthophosphates in patients with
calcareous renal calculi".
Trans. Clin. Climatol. Assoc. 83, 113, 1971.
- 143.- TORWALD, J.:
"The century of the Surgeon".
New York Pantheon. pag. 24, 1956.
- 144.- TSAY, Y.C.:
"Application of infrared spectroscopy to analysis of urinary calculi".
J. Urol. 86, 838, 1961.
- 145.- ULTMANN, R.:
"Die Harnconcretionen des Menschen".
Wien, 1882.
- 146.- URGEL, J.M.M.:
"Estudio comparativo de los resultados tras el análisis químico, radio-
lógico y espectrofotométrico de los cálculos del aparato urinario".
Anales Casa Salud Valdecilla, 22, 77, 1961.
- 147.- VERMEULEN, C.W. and LYON, E.S.:
"On the nature of the stone forming process".
J. Urol. 94, 176, 1965.
- 148.- VERMEULEN, C.W. and LYON, E.S.:
"Artificial urinary concretions".
Invest. Urol., 1, 370, 1964.
- 149.- VERMEULEN, C.W. and LYON, E.S.:
"The renal papilla and calculogenesis".
J. Urol. 97, 573, 1967.
- 150.- VERMEULEN, C.W. and LYON, E.S.:
"Mechanism of genesis and growth of calculi".
Am. J. Med. 45, 684, 1968.
- 151.- VERMEULEN, C.W.; ELLIS, J.E. and HSU, T.C.:
"Experimental observation on the pathogenesis of urinary calculi".
J. Urol. 95, 681, 1966.

- 152.- VOGEL, V.J.:
"American India Medicine".
Norman Oklahoma University of Oklahoma. Press, 1970.
- 153.- WELSHMAN, S.G. and Mc GEOWN, M.G.:
"Urinary citrate excretion in stone formers and normal centrals".
Brit. J. Urol. 48, 7, 1976.
- 154.- WESSON, M.B.:
"Renal calculi: Etiology and prophylaxis".
J. Urol. 34, 289, 1935.
- 155.- WESTBURY, E.J.:
"Some observations on the quantitative analysis of over 1000 urinary calculi".
Brit. J. Urol. 46, 215, 1974.
- 156.- WILLIAMS, H.E.:
"Long-term survey of 538 patients with upper urinary tract stone".
Brit. J. Urol. 35, 416, 1963.
- 157.- WILLIAMS, H.E. and SMITH, L.H.:
"Disorders of oxalate metabolism".
Am. J. Med. 45, 715, 1968.
- 158.- WILLIAMS, H.E.:
"Calcium nephrolithiasis and cellulose phosphate".
N. Engl. J. Med. 290, 224, 1974.
- 159.- WILLIAMS, H.E.:
"Nephrolithiasis".
N. Engl. J. Med. 290, 33, 1974.
- 160.- WRIGHT, R.J. and HODGKINSON, A.:
"Oxalate acid, calcium and phosphorus in the renal papilla of normal stone forming rats".
Invest.Urol. 9, 369, 1972.
- 161.- YENDT, E.R.:
"Renal calculi".
Canad. Med. Ass. J. 102, 479, 1970.
- 162.- YENDT, E.R. and COHANIM, M.:
"Ten years experience with the use of thiazidas in the prevention of kidney stones".
Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 85, 65, 1973.
- 163.- ZAIDMANN, J.L. and PINTO, N.:
"Studies on urolithiasis in Israel".
J. Urol. 115, 626, 1976.

